



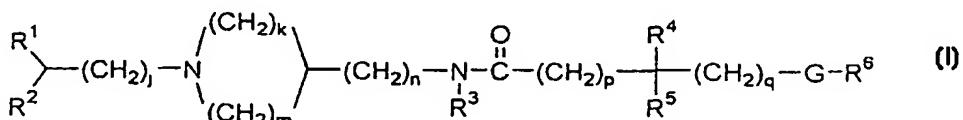
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|---|----|---|
| (51) 国際特許分類7 A61K 31/40, 31/422, 31/4439, 31/404, 31/4545, 31/4525, 31/4535, 31/454, 31/427, 31/433, 31/4245, 31/4155, 31/5377, 31/4709, 31/506, 31/4184, 31/4178, 31/423, 31/4192, 31/445, 31/429, 31/55, A61P 43/00, 29/00, 9/00, 37/00, 25/00, 11/00 // C07D 207/14, 207/33, 207/34, 405/06, 405/12, 405/14, 401/06, 401/12, 401/14, 409/06, 409/12, 409/14, 403/06, 403/12, 403/14, 413/14, 417/06, 211/34, 211/60, 211/62, 513/04, 223/02 | A1 | (11) 国際公開番号 WO00/69432 (43) 国際公開日 2000年11月23日(23.11.00) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP00/03203 | | (74) 代理人 前田純博(MAEDA, Sumihiro) 〒100-0011 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 知的財産センター内 Tokyo, (JP) |
| (22) 国際出願日 2000年5月18日(18.05.00) | | |
| (30) 優先権データ 特願平11/175856 1999年5月18日(18.05.99) JP 特願平11/251464 1999年9月6日(06.09.99) JP | | (81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ヨーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) |
| (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社(TEIJIN LIMITED)[JP/JP] 〒541-0054 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP) | | |
| (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 塩田辰樹(SHIOTA, Tatsuki)[JP/JP] 宮城文敬(MIYAGI, Fuminori)[JP/JP] 上村孝(KAMIMURA, Takashi)[JP/JP] 太田知裕(OHTA, Tomohiro)[JP/JP] 高野泰宏(TAKANO, Yasuhiro)[JP/JP] 堀内秀樹(HORIUCHI, Hideki)[JP/JP] 〒191-0065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo, (JP) | | 添付公開書類 国際調査報告書 |

(54) Title: REMEDIES OR PREVENTIVES FOR DISEASES IN ASSOCIATION WITH CHEMOKINES

(54) 発明の名称 ケモカインの関与する疾患の治療薬もしくは予防薬

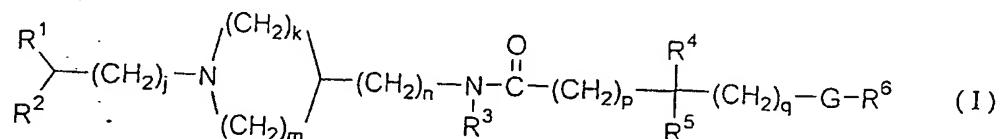


(57) Abstract

Remedies or preventives for diseases in association with chemokines such as MIP-1 α and/or MCP-1. Namely, remedies or preventives for diseases in association with chemokines (rheumatoid arthritis, nephritis, etc.) which contain as the active ingredient cyclic amine derivatives represented by general formula (I), pharmaceutically acceptable acid-adducts thereof, or pharmaceutically acceptable C₁₋₆ alkyl-adducts thereof.

(57)要約

本発明は、MIP-1 α および/またはMCP-1などのケモカインが関与する疾患の治療薬もしくは予防薬を提供する。すなわち、下記式(I)で表される環状アミン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、またはその薬学的に許容されるC₁-C₆アルキル付加体を有効成分として含有する、慢性関節リウマチ、腎炎などのケモカインが関与する疾患の治療薬もしくは予防薬。



| PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報) | | | | | | | | | |
|---|------------|-------------------|---------------|--|--|--|--|--|--|
| AE アラブ首長国連邦 | DM ドミニカ | KZ カザフスタン | RU ロシア | | | | | | |
| AG アンティグア・バーブーダ | DZ アルジェリア | LC セントルシア | SD スーダン | | | | | | |
| AL アルバニア | EE エストニア | LI リヒテンシュタイン | SE スウェーデン | | | | | | |
| AM アルメニア | ES スペイン | LK スリ・ランカ | SG シンガポール | | | | | | |
| AT オーストリア | FI フィンランド | LR リベリア | SI スロヴェニア | | | | | | |
| AU オーストラリア | FR フランス | LS レソト | SK スロ伐キア | | | | | | |
| AZ アゼルバイジャン | GA ガボン | LT リトアニア | SL シエラ・レオネ | | | | | | |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB 英国 | LU ルクセンブルグ | SN セネガル | | | | | | |
| BB バルバドス | GD グレナダ | LV ラトヴィア | SZ スウェーデン | | | | | | |
| BE ベルギー | GE グルジア | MA モロッコ | TD チャード | | | | | | |
| BF ブルギア・ファン | GH ガーナ | MC モナコ | TG トーゴー | | | | | | |
| BG ブルガリア | GM ガンビア | MD モルドヴァ | TJ タ吉キスタン | | | | | | |
| BI ベナン | GN ギニア | MG マダガスカル | TM トルクメニスタン | | | | | | |
| BR ブラジル | GR ギリシャ | MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR トルコ | | | | | | |
| BY ベラルーシ | GW ギニア・ビサオ | 共和国 | TT トリニダッド・トバゴ | | | | | | |
| CA カナダ | HR クロアチア | ML マリ | TZ タンザニア | | | | | | |
| CF 中央アフリカ | HU ハンガリー | MN モンゴル | UA ウクライナ | | | | | | |
| CG コンゴ | ID インドネシア | MR モーリタニア | UG ウガンダ | | | | | | |
| CH スイス | IE アイルランド | MW マラウイ | US 米国 | | | | | | |
| CI コートジボアール | IL イスラエル | MX メキシコ | UZ ウズベキスタン | | | | | | |
| CM カメルーン | IN インド | MZ モザンビーク | VN ベトナム | | | | | | |
| CN 中国 | IS アイスランド | NE ニジェール | YU ユーロースラヴィア | | | | | | |
| CR コスタ・リカ | IT イタリア | NL オランダ | ZA 南アフリカ共和国 | | | | | | |
| CU キューバ | JP 日本 | NO ノルウェー | ZW ジンバブエ | | | | | | |
| CY キプロス | KE ケニア | NZ ニュージーランド | | | | | | | |
| CZ チェコ | KG キルギスタン | PL ポーランド | | | | | | | |
| DE ドイツ | KP 北朝鮮 | PT ポルトガル | | | | | | | |
| DK デンマーク | KR 韓国 | RO ルーマニア | | | | | | | |

明細書

ケモカインの関与する疾患の治療薬もしくは予防薬

5 技術分野

本発明は環状アミン誘導体に関する。さらに詳しくは、単球、リンパ球などの血液白血球成分の組織への浸潤が病気の進行、維持に主要な役割を演じている動脈硬化症、慢性関節リウマチ、乾癬、喘息、潰瘍性大腸炎、腎炎（腎症）、多発性硬化症、肺線維症、心筋症、肝炎、膵臓炎、サルコイドーシス、クローン病、子宮内膜症、うつ血性心不全、ウィルス性髄膜炎、脳梗塞、ニューロパシー、川崎病、敗血症、アレルギー性鼻炎、およびアレルギー性皮膚炎などの疾患に対する治療薬および／または予防薬として効果が期待できるケモカイン受容体拮抗剤に関する。

背景技術

15 ケモカインは、6 – 15 kDの分子量をもち、各種の細胞、例えば、マクロファージ、単球、好酸球、好中球、線維芽細胞、血管内皮細胞、平滑筋細胞、および肥満細胞によって炎症部位で產生される一群の炎症／免疫制御ポリペプチドの総称である。ケモカインは、4個の保存されたシステイン残基の位置の共通性、およびケモカインをコードする遺伝子の染色体位置における相違によって、CXCケモカイン（または α ケモカイン）とCCケモカイン（または β ケモカイン）の二つの大きなサブグループに分類される。CXCケモカインの最初の2個のシステインは、1個のアミノ酸で隔てられているが、CCケモカインの同じシステインは隣接する。例えば、IL-8（インターロイキン-8の略称）などはCXCケモカインである一方、CCケモカインとしてはMIP-1 α/β （macrophage inflammatory protein-1 α/β の略称）、MCP-1（monocyte chemoattractant protein-1の略称）、および、RANTES（regulated upon activation normal T-cell expressed and secretedの略称）があげられる。

30 さらに、いずれのケモカイン・サブグループにも属しないケモカインもある。そのようなものとしては、2個のシステインしか持たず、Cケモカインに分類されるリンフォタクチン（lymphotactin）や、最初の2個のシステインが3個のアミノ酸によって隔てられていることからCX3Cケモカインに分類され、ムチン構造の中

にケモカイン様ドメインを持つフラクタルカイン (fractalkine) があげられる。これらのケモカインは細胞遊走を促進し、インテグリンなどの細胞接着分子の発現増強作用、さらには細胞接着増強作用を有しているので、炎症組織などの病変部位に対する白血球などの接着・浸潤に密接な関連を持つ蛋白性因子と考えられている。

5 参考文献としては、例えば、Vaddi, K. ら著、The Chemokine Facts Book, Academic Press, 1997 ; Horuk, R. 編、Chemoattractant Ligand and Their Receptors, CRC Press, 1996 ; Ward, G. W. ら、Biochem. J., 1998, 333, 457 ; Luster, A. D. 、New Engl. J. Med., 1998, 338, 436 ; Baglioni, M. 、Nature, 1998, 392, 565 ; Rollins, B. J. 、Blood, 1997, 90, 909 ; Alam, R. 、J. Allergy Clin. Immunol., 1997, 99, 273 ; Hancock, W. W. 、Am. J. Pathol., 1996, 148, 681 ; Taub, D. D. 著、Cytokine & Growth Factor Rev., 1996, 7, 335 ; Strieter, R. M. ら、J. Immunol., 1996, 156, 3583 ; Furie, M. B. ら、Am. J. Pathol., 1995, 146, 1287 ; Schall, T. J. ら著、Current Opinion in Immunology, 1994, 6, 865 ; Edginton, S. M. 、Biotechnology, 1993, 11, 676などを参照されたい。

10 15 例えば、MIP-1 α は、細胞内カルシウムイオン濃度の一過性の上昇を惹起し、Tリンパ球やBリンパ球の細胞遊走（例えば、Taub, D. D. ら、Science, 1993, 260, 355 ; Shall, T. J. ら、J. Exp. Med., 1993, 177, 1821を参照）、好酸球の細胞遊走（例えば、Rot, A. ら、J. Exp. Med., 1992, 176, 1489参照）、NK細胞の細胞遊走（例えば、Magazachi, A. A. ら、J. Immunol., 1994, 153, 4969参照）、インテグリンの発現（例えば、Vaddi, K. ら、J. Immunol., 1994, 153, 4721参照）、および破骨細胞の分化（例えば、Kukita, T. ら、Lab. Invest., 1997, 76, 399参照）を誘導する。MIP-1 α はさらに、B細胞におけるIgEおよびIgG4産生を增加させ（例えば、Kimata, H. ら、J. Exp. Med., 1996, 183, 2397参照）、また、造血幹細胞の増殖を抑制する（例えば、Mayani, H. ら、Exp. Hematol., 1995, 23, 422 ; Keller, J. R. ら、Blood, 1994, 84, 2175 ; Eaves, C. J. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, 90, 12015 ; Bodine, D. M. ら、Blood, 1991, 78, 914 ; Broxmeyer, H. E. ら、Blood, 1990, 76, 1110など参照）。

20 25 30 MIP-1 α の生体内における作用、あるいは疾病の病因との関連性に関しては、ウサギにおいて発熱物質であること（例えば、Davatidis, G. ら、Science, 1989, 243, 1066参照）、マウスの足蹠にMIP-1 α を投与すると好中球、単核球浸潤などの炎症反応を惹起すること（例えば、Alam, R. ら、J. Immunol., 1994, 152, 1

298参照) が報告されている。

また、MIP-1 α に対する中和抗体は、肉芽腫（例えば、Lukacs, N.W.ら、J. Exp. Med., 1993, 177, 1551参照）、喘息（例えば、Lukacs, N.W.ら、Eur. J. Immunol., 1995, 25, 245；Lukacs, N.W.ら、J. Immunol., 1997, 158, 4398参照）、
5 多発性硬化症（例えば、Karpus, W.J.ら、J. Immunol., 1995, 155, 5003；Karpus, W.J.ら、J. Leukoc. Biol., 1997, 62, 681参照）、突発性肺線維症（例えば、Smith, R.E.ら、J. Immunol., 1994, 153, 4704；Smith, R.E.、Biol. Signals, 1996, 5, 223参照）、急性肺傷害（例えば、Shanley, T.P.ら、J. Immunol., 1995, 154, 4793；Standiford, T.J.ら、J. Immunol., 1995, 155, 1515参照）、および慢性関
10 節リウマチ（例えば、Kasama, T.ら、J. Clin. Invest., 1995, 95, 2868参照）などの動物モデルにおいて、抑制効果あるいは治療効果を持つことが報告されており、MIP-1 α 遺伝子欠損マウスにおいては、コクサッキーウィルス感染惹起心筋炎やヘルペス間質性角膜炎が抑制されることが報告されている（例えば、Cook, D.N. ら、Science, 1995, 269, 1583；Tumpey, T.M.ら、J. Virology, 1998, 72, 3705参考）。
15 照）。

さらに、慢性肺炎症疾患（例えば、Standiford, T.J.ら、J. Immunol., 1993, 151, 2852参照）、過敏性肺炎（例えば、Denis, M.、Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1995, 151, 164参照）、慢性関節リウマチ（例えば、Koch, A.E.ら、J. Clin. Invest., 1994, 93, 921参照）、感染性髄膜炎（例えば、Lahrtz, F.ら、J. Neuroim
20 munol., 1998, 85, 33参照）、および筋の慢性炎症（例えば、Adams, E.M.ら、Proc. Assoc. Am. Physicians, 1997, 109, 275参照）などの患者においてMIP-1 α の有意な発現が認められている。これらの研究は、MIP-1 α が種々の白血球サブタイプの局所への集積、またそれに伴う炎症性疾患の発症、進展、および維持に深く関与していることを示している。

25 MCP-1（別称MCAF (macrophage chemotactic and activating factorの略称）またはJE）は、単球／マクロファージ、平滑筋細胞、線維芽細胞、および、血管内皮細胞によって生産されるCCケモカインであり、単球（モノサイト）（例えば、Valente, A.J.ら、Biochemistry, 1988, 27, 4162；Matsushima, K.ら、J. Exp. Med., 1989, 169, 1485；Yoshimura, T.ら、J. Immunol., 1989, 142, 1956
30 ; Rollins, B.J.ら、Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1988, 85, 3738；Rollins, B. J.ら、Blood, 1991, 78, 1112；Jiang, Y.ら、J. Immunol., 1992, 148, 2423；Vad

di, K. ら、J. Immunol., 1994, 153, 4721など参照)、メモリーTリンパ球(例えば、Carr, M. W. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 3652参照)、Tリンパ球(例えば、Loetscher, P. ら、FASEB J., 1994, 8, 1055参照)、およびナチュラルキラー細胞(NK細胞)(例えば、Loetscher, P. ら、J. Immunol., 1996, 156, 322; Allavena, P. ら、Eur. J. Immunol., 1994, 24, 3233参照)などに対し細胞遊走活性および細胞接着増強作用を有する。さらに、MCP-1は好塩基球からのヒスタミン放出因子としての作用を有している(Alam R ら、J. Clin. Invest., 1992, 89, 723; Bischoff, S. C. ら、J. Exp. Med., 1992, 175, 1271; Kuna, P. ら、J. Exp. Med., 1992, 175, 489参照)。

さらに、単球/マクロファージ、および/またはT細胞の蓄積が病変の発症、進展、維持に深く関与していると考えられる粥状動脈硬化症(例えば、Hayes, I. M. ら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1998, 18, 397; Takeya, M. ら、Hum. Pathol., 1993, 24, 534; Yla-Herttula, S. ら、Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1991, 88, 5252; Nelken, N. A.、J. Clin. Invest., 1991, 88, 1121参照)、慢性関節リウマチ(例えば、Koch, A. E. ら、J. Clin. Invest., 1992, 90, 772; Akahoshi, T. ら、Arthritis Rheum., 1993, 36, 762; Robinson, E. ら、Clin. Exp. Immunol., 1991, 91, 398参照)、腎炎(例えば、Noris, M. ら、Lab. Invest., 1995, 73, 804; Wada, T. ら、Kidney Int., 1996, 49, 761; Gesualdo, L. ら、Kidney Int., 1997, 51, 155参照)、腎症(例えば、Saitoh, A. ら、J. Clin. Lab. Anal., 1998, 12, 1; Yokoyama, H. ら、J. Leukoc. Biol., 1998, 63, 493参照)、肺線維症、肺サルコイドーシス(例えば、Sugiyama, Y. ら、Internal Medicine, 1997, 36, 856参照)、喘息(例えば、Karina, M. ら、J. Invest. Allergol. Clin. Immunol., 1997, 7, 254; Stephene, T. H.、Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, 156, 1377; Sousa, A. R. ら、Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 1994, 10, 142参照)、多発性硬化症(例えば、McManus, C. ら、J. Neuroimmunol., 1998, 86, 20参照)、乾癬(例えば、Gillitzer, R. ら、J. Invest. Dermatol., 1993, 101, 127参照)、炎症性腸疾患(例えば、Grimm, M. C. ら、J. Leukoc. Biol., 1996, 59, 804; Reinecker, H. C. ら、Gastroenterology, 1995, 106, 40参照)、心筋症(例えば、Seino, Y. ら、Cytokin e, 1995, 7, 301参照)、子宮内膜症(例えば、Jolicoeur, C. ら、Am. J. Pathol., 1998, 152, 125参照)、腹腔内癒着(例えば、Zeyneloglu, H. B. ら、Human Reproduction, 1998, 13, 1194参照)、うつ血性心不全(例えば、Aurust, P. ら、Circula

tion, 1998, 97, 1136参照)、慢性肝疾患(例えば、Marra, F. ら、Am. J. Pathol., 1998, 152, 423参照)、ウイルス性髄膜炎(例えば、Lahrtz, F. ら、Eur. J. Immunol., 1997, 27, 2484参照)、川崎病(例えば、Wong, M. ら、J. Rheumatol., 1997, 24, 1179参照)、および敗血症(例えば、Salkowski, C.A. ら、Infect. Immun., 1998, 66, 3569参照)においてMCP-1の顕著な発現が報告されている。

また、抗MCP-1抗体による抑制効果または治療効果が、慢性関節リウマチ(例えば、Schimmer, R.C. ら、J. Immunol., 1998, 160, 1466; Schrier, D.J.、J. Leukoc. Biol., 1998, 63, 359; Ogata, H. ら、J. Pathol., 1997, 182, 106参照)、多発性硬化症(例えば、Karpus, W.J.、J. Leukoc. Biol., 1997, 62, 681参照)、腎炎(例えば、Lloyd, C.M. ら、J. Exp. Med., 1997, 185, 1371; Wada, T. ら、ASEB J., 1996, 10, 1418参照)、喘息(例えば、Gonzalo, J.-A. ら、J. Exp. Med., 1998, 188, 157; Lukacs, N.W.、J. Immunol., 1997, 158, 4398参照)、粥状動脈硬化症(例えば、Guzman, L.A. ら、Circulation, 1993, 88 (suppl.), I-371)、遅延型過敏症(例えば、Rand, M.L. ら、Am. J. Pathol., 1996, 148, 855参照)、肺高血圧症(例えば、Kimura, H. ら、Lab. Invest., 1998, 78, 571参照)、および腹腔内癒着(例えば、Zeyneloglu, H.B. ら、Am. J. Obstet. Gynecol., 1998, 179, 438参照)などの動物モデルにおいて報告されている。

さらには、MCP-1のペプチド性拮抗剤であるMCP-1(9-76)もマウスマodelにおいて関節炎を抑制することが報告されており(例えば、Gong, J.-H.、J. Exp. Med., 1997, 186, 131参照)、同様に、MCP-1遺伝子欠損マウスにおける研究でも、生体内においてMCP-1が、単球動員に必須であることが示されている(例えば、Lu, B. ら、J. Exp. Med., 1998, 187, 601; Gu, L. ら、Mol. Cell, 1998, 2, 275参照)。

これらのデータから、MIP-1 α やMCP-1などのケモカインは、単球、リンパ球などを病変部位に集積させ、それらの細胞を活性化することにより、単球、リンパ球などが病変の進展に深く関わっていると想定され得る疾患、例えば、粥状動脈硬化症、慢性関節リウマチ、乾癬、喘息、潰瘍性大腸炎、腎炎(腎症)、多発性硬化症、肺線維症、心筋炎、肝炎、膵臓炎、サルコイドーシス、クローン病、子宮内膜症、うつ血性心不全、ウイルス性髄膜炎、脳梗塞、ニューロパシー、川崎病、および敗血症などの発症、進展、維持に深く関与していることが強く示唆されている(例えば、Rovin, B.H. ら、Am. J. Kidney Dis., 1998, 31, 1065; Lloyd, C.

ら、*Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 1998, 7, 281; Conti, P. ら、*Allergy and Asthma Proc.*, 1998, 19, 121; Ransohoff, R.M. ら、*Trends Neuroscience*, 1998, 21, 154; MacDermott, R.P. ら、*Inflammatory Bowel Diseases*, 1998, 4, 54参照）。したがって、標的細胞に対するケモカインの作用を阻害する薬剤は、これらの
5 病疾の治療薬および／または予防薬として有用であることが期待できる。

一方、ケモカインに対する特異的受容体をコードする遺伝子のクローニングがす
すみ、種々の白血球上に存在するG蛋白共役型の7回膜貫通型受容体であることが
明らかになった。これまでに、少なくとも5個のCXCケモカイン受容体 (CXC
R 1 - CXCR 5) と8個のCCケモカイン受容体 (CCR 1 - CCR 8) が特定
10 されている。例えば、IL-8はCXCR 1とCXCR 2のリガンドであり、MIP-1 α はCCR 1とCCR 5のリガンドであり、MCP-1はCCR 2AとCC
R 2Bのリガンドである（例えば、Holmes, W.E. ら、*Science* 1991, 253, 1278-128
0; Murphy, P.M. ら、*Science*, 253, 1280-1283; Neote, K. ら、*Cell*, 1993, 72, 41
5-425; Charo, I.F. ら、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 2752-2756; Yama
15 gami, S. ら、*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, 202, 1156-1162; Combadiere
, C. ら、*The Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270, 16491-16494; Power,
C.A. ら、*J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 19495-19500; Samson, M. ら、*Biochemistry*
, 1996, 35, 3362-3367; Murphy, P.M. ら、*Annual Review of Immunology*, 1994, 1
2, 592-633参照）。

20 さらに、CCR 1遺伝子欠損マウスにおいて肺炎症と肉芽形成が抑制されること
(例えば、Gao, J.-L. ら、*J. Exp. Med.*, 1997, 185, 1959; Gerard, C. ら、*J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2022参照)、およびCCR 2遺伝子欠損マウスマにおいて
マクロファージの集積と動脈硬化病変の形成が減少すること(例えば、Boring, L.
ら、*Nature*, 1998, 394, 894; Kuziel, W.A. ら、*Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 19
25 97, 94, 12053; Kurihara, T. ら、*J. Exp. Med.*, 1997, 186, 1757; Boring, L. ら
、*J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2552参照)が報告されている。したがって、MIP
- 1 α および／またはMCP-1などのケモカインのこれら受容体に対する結合
を阻害する化合物、すなわちケモカイン受容体拮抗剤は、標的細胞に対するMIP
- 1 α および／またはMCP-1などのケモカインの作用を阻害する薬剤として有
30 用であることが期待できるが、そのような作用を有する薬剤は知られてない。

最近、種々のピペリジン、ピペラジンなどの環状アミン誘導体がケモカイン受

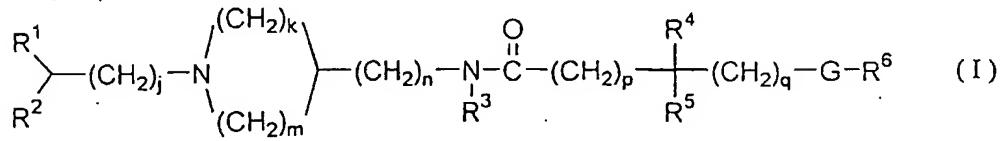
容体拮抗作用を有することが報告されている（例えば、WO 97 24325；Hesse Igesser, J. ら、J. Biol. Chem., 1998, 273, 15687; Howard, O. M. Z. ら、J. Med. Chem., 1998, 41, 2184; WO 97 44329; WO 98 02151; WO 98 04554; WO 98 25605; WO 98 25617; WO 98 25604; WO 98 31364; WO 98 56771; WO 99 09984; WO 99 04794; WO 99 17773; WO 99 37617; WO 99 37619; WO 97 37651; WO 99 38514; WO 2000 14086; WO 2000 14089; EP 90 3349; JP 9-249566; JP 9-25572; JP 11-71350など参照）。しかしながら、これらの化合物は本発明で用いられる化合物とは異なる。

発明の開示

MIP-1 α および／またはMCP-1などのケモカインの標的細胞上の受容体に対する結合を阻害する活性を有する低分子化合物を用いて、MIP-1 α および／またはMCP-1などのケモカインが標的細胞上の受容体に結合することが病因の一つであるような疾患の治療法を提供することが本発明の目的である。

本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、アリールアルキル基を有する環状アミン誘導体、その薬学的に許容し得るC₁-C₆アルキル付加体、または薬学的に許容され得る酸付加体が、MIP-1 α および／またはMCP-1などのケモカインの標的細胞に対する結合を阻害する活性を有することを発見し、さらにはこれらの化合物が、MIP-1 α および／またはMCP-1などのケモカインが関与すると考えられる疾患の治療薬もしくは予防薬となり得ることを知見して、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、下記式(I)



[式中、R¹はフェニル基、C₃-C₈シクロアルキル基、または、ヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／もしくは窒素原子を1-3個有する芳香族複素環基

を表す。かかるR¹におけるフェニル基または芳香族複素環基は、ベンゼン環、またはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／もしくは窒素原子を1-3個有する芳香族複素環基と縮合して縮合環を形成していてもよく、さらに上記R¹におけるフェニル基、C₃-C₈シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環は、任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁-C₆アルキル基、C₃-C₈シクロアルキル基、C₂-C₆アルケニル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルキルチオ基、C₃-C₅アルキレン基、C₂-C₄アルキレンオキシ基、C₁-C₃アルキレンジオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルチオ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ベンゾイルアミノ基、C₂-C₇アルカノイル基、C₂-C₇カルコキシカルボニル基、C₂-C₇アルカノイルオキシ基、C₂-C₇アルカノイルアミノ基、C₂-C₇N-アルキルカルバモイル基、C₄-C₉N-シクロアルキルカルバモイル基、C₁-C₆アルキルスルホニル基、C₃-C₈(アルコキシカルボニル)メチル基、N-フェニルカルバモイル基、ピペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、1-ピロリジニルカルボニル基、式：-NH(C=O)O-で表される2価基、式：-NH(C=S)O-で表される2価基、アミノ基、モノ(C₁-C₆アルキル)アミノ基、またはジ(C₁-C₆アルキル)アミノ基で置換していてもよく、これらのフェニル基、C₃-C₈シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基は、任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、トリフルオロメチル基、C₁-C₆アルキル基、またはC₁-C₆アルコキシ基によってさらに置換されていてもよい。

R²は水素原子、C₁-C₆アルキル基、C₂-C₇アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、またはフェニル基を表す。かかるR²におけるC₁-C₆アルキル基またはフェニル基は、任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁-C₆アルキル基、もしくはC₁-C₆アルコキシ基によって置換されていてもよい。ただし、j=0のときは、R²はヒドロキシ基ではない。

jは0-2の整数を表す。

kは0-2の整数を表す。

mは2-4の整数を表す。

nは0または1を表す。

R³は水素原子または(それぞれ同一または異なった任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁-C₆アルキル基、またはC₁-C₆アルコキシ基によって置換されて

いてもよい1または2個のフェニル基)によって置換されていてもよいC₁—C₆アルキル基を表す。

R⁴およびR⁵は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ基、フェニル基、またはC₁—C₆アルキル基を表す。かかるR⁴およびR⁵におけるC₁—C₆アルキル基は、任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシリ基、カルバモイル基、メルカプト基、グアニジノ基、C₃—C₈シクロアルキル基、C₁—C₆アルコキシ基、C₁—C₆アルキルチオ基、(任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁—C₆アルキル基、C₁—C₆アルコキシ基、もしくはベンジルオキシ基によって置換されていてもよいフェニル基)、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンジルオキシカルボニル基、C₂—C₇アルカノイル基、C₂—C₇アルコキシカルボニル基、C₂—C₇アルカノイルオキシ基、C₂—C₇アルカノイルアミノ基、C₂—C₇N—アルキルカルバモイル基、C₁—C₆アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ(C₁—C₆アルキル)アミノ基、ジ(C₁—C₆アルキル)アミノ基、または(ヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および/もしくは窒素原子を1—3個有する芳香族複素環基またはそのベンゼン環との縮合により形成される縮合環)により置換されていてもよく、あるいはR⁴およびR⁵は両者一緒になって3—6員環状炭化水素を形成してもよい。

pは0または1を表す。

qは0または1を表す。

Gは、—CO—、—SO₂—、—CO—O—、—NR⁷—CO—、—CO—NR⁷—、—NH—CO—NH—、—NH—CS—NH—、—NR⁷—SO₂—、—SO₂—NR⁷—、—NH—CO—O—、または—O—CO—NH—で表される基を表す。ここで、R⁷は水素原子またはC₁—C₆アルキル基を表すか、あるいはR⁷はR⁵と一緒にC₂—C₅アルキレン基を形成してもよい。

R⁶はフェニル基、C₃—C₈シクロアルキル基、C₃—C₆シクロアルケニル基、ベンジル基、または、ヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および/もしくは窒素原子を1—3個有する芳香族複素環基を表す。かかるR⁶におけるフェニル基、ベンジル基、または芳香族複素環基は、ベンゼン環、またはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および/もしくは窒素原子を1—3個有する芳香族複素環基と縮合して縮合環を形成していてもよく、さらに上記R⁶におけるフェニル基、C₃—C₈シクロアルキル基、C₃—C₆シクロアルケニル基、ベンジル基、芳香族複素環基、ま

たは縮合環は、任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、チオシアナト基、カルボキシリ基、カルバモイル基、トリフルオロメチル基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_3 アルキレンジオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルアミノ基、ベンジル基、ベンゾイル基、フェニルスルフィニル基、フェニルスルホニル基、3-フェニルウレイド基、 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、 C_2-C_7 アルカノイルアミノ基、 C_2-C_7 N-アルキルカルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、フェニルカルバモイル基、N, N-ジ(C_1-C_6 アルキル)スルファモイル基、アミノ基、モノ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、ベンジルアミノ基、 C_2-C_7 (アルコキシカルボニル)アミノ基、 C_1-C_6 (アルキルスルホニル)アミノ基、またはビス(C_1-C_6 アルキルスルホニル)アミノ基により置換されていてもよく、これらのフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_3-C_8 シクロアルケニル基、ベンジル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基は、任意個のハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、トリフルオロメチル基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、モノ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、またはジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基によってさらに置換されていてもよい。]

で表される化合物、その薬学的に許容される酸付加体、またはその薬学的に許容される C_1-C_6 アルキル付加体を有効成分とする、ケモカインもしくはケモカインレセプターが関与する疾患の治療薬もしくは予防薬である。

ここに上記式(I)で表される化合物は、MIP-1 α および/またはMCP-1などのケモカインの標的細胞に対する結合を阻害する活性、およびMIP-1 α および/またはMCP-1などのケモカインの標的細胞への生理的作用を阻害する活性を有する。

図面の簡単な説明

図1は、化合物番号1583を12週間経口投与した場合の関節炎に対する効果を示す図である。

図2は、化合物番号1583の滑膜の増殖に対する効果を示す図である。

図3は、化合物番号1583の関節軟骨の破壊に対する効果を示す図である。

図4は、化合物番号1583の軟骨下骨の骨破壊に対する効果を示す図である。

図5は、化合物番号1245を3週間経口投与した場合の後肢足蹠腫脹に対する効果を示す図である。

5 図6は、化合物番号1583の尿蛋白抑制効果を示す図である。

図7は、化合物番号1245の尿蛋白抑制効果を示す図である。

図8は、化合物番号1583の慢性再発性実験的アレルギー性脳脊髄炎動物モデルにおける効果を示す図である。

10 図9は、化合物番号1245の慢性再発性実験的アレルギー性脳脊髄炎動物モデルにおける効果を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

上記式(I)において、R¹はフェニル基、C₃—C₈シクロアルキル基、またはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／もしくは窒素原子を1—3個有する芳香族複素環基を表し、上記R¹におけるフェニル基または芳香族複素環基は、ベンゼン環、またはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／もしくは窒素原子を1—3個有する芳香族複素環基と縮合して縮合環を形成していくてもよく、上記R¹におけるフェニル基、C₃—C₈シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環は、任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁—C₆アルキル基、C₃—C₈シクロアルキル基、C₂—C₆アルケニル基、C₁—C₆アルコキシ基、C₁—C₆アルキルチオ基、C₃—C₅アルキレン基、C₂—C₄アルキレンオキシ基、C₁—C₃アルキレンジオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルチオ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ベンゾイルアミノ基、C₂—C₇アルカノイル基、C₂—C₇カルコキシカルボニル基、C₂—C₇アルカノイルオキシ基、C₂—C₇アルカノイルアミノ基、C₂—C₇N—アルキルカルバモイル基、C₄—C₉N—シクロアルキルカルバモイル基、C₁—C₆アルキルスルホニル基、C₃—C₈(アルコキシカルボニル)メチル基、N—フェニルカルバモイル基、ピペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、1—ピロリジニルカルボニル基、式：—NH(C=O)O—で表される2価基、式：—NH(C=S)O—で表される2価基、アミノ基、モノ(C₁—C₆アルキル)アミノ基、またはジ(C₁—C₆アルキル)アミノ基でさらに置換されていてよい。

R^1 における「 C_3-C_8 シクロアルキル基」とは、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの環状のアルキル基を意味し、その好適な具体例としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基、およびシクロヘキシリル基などが挙げられる。

- 5 R^1 における「ヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／もしくは窒素原子を1-3個有する芳香族複素環基」とは、例えばチエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、トリアゾリル、オキサジアゾリル（フラザニル）、チアジアゾリル基などの芳香族複素環基を意味し、その好適
- 10 10 な具体例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イソオキサゾリル、およびピリジル基などが挙げられる。

- 15 R^1 における「縮合環」とは、上記フェニル基または芳香族複素環基がベンゼン環、またはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／もしくは窒素原子を1-3個有する芳香族複素環基と可能な任意の位置で縮合して形成される2環式芳香族複素環基を意味し、その好適な具体例としてはナフチル、インドリル、ベンゾフラン、ベンゾチエニル、キノリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル（ベンゾフラザニル）、およびベンゾチアジアゾリル基などが挙げられる。

- 20 なかでも R^1 は、フェニル基、イソオキサゾリル基、またはインドリル基である場合が特に好ましい。

- 25 R^1 におけるフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基としての「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味し、その好適な具体例としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。
- 30 25 R^1 の置換基としての「 C_1-C_6 アルキル基」とは、例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシリル、n-ヘプチル、n-オクチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、イソヘキシリル、2-メチルペンチル、1-エチルブチル基などの C_1-C_6 の直鎖または分枝状のアルキル基を意味し、その好適な具体例としては、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピル基などが挙げられる。

R¹の置換基としての「C₃—C₈シクロアルキル基」は、前記R¹における「C₃—C₈シクロアルキル基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基を挙げることができる。

R¹の置換基としての「C₂—C₆アルケニル基」とは、例えばビニル、アリル、1
5 —プロペニル、2—ブテニル、3—ブテニル、2—メチル—1—プロペニル、4—
ペンテニル、5—ヘキセニル、4—メチル—3—ペンテニル基などのC₂—C₆の直
鎖または分枝状のアルケニル基を意味し、その好適な具体例としてはビニル基およ
び2—メチル—1—プロペニル基などが挙げられる。

R¹の置換基としての「C₁—C₆アルコキシ基」とは、前記C₁—C₆アルキル基
10 とオキシ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としてはメトキシ基、エトキ
シ基などが挙げられる。

R¹の置換基としての「C₁—C₆アルキルチオ基」とは、前記C₁—C₆アルキル
基とチオ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としてはメチルチオ基、エチ
ルチオ基などが挙げられる。

15 R¹の置換基としての「C₃—C₅アルキレン基」とは、例えばトリメチレン、テトラ
メチレン、ペンタメチレン、1—メチルトリメチレン基などのC₃—C₅の2価の
アルキレン基を意味し、その好適な具体例としては、トリメチレン基、テトラメチ
レン基などが挙げられる。

20 R¹の置換基としての「C₂—C₄アルキレノキシ基」とは、例えばエチレンオキシ
(-CH₂CH₂O-)、トリメチレンオキシ(-CH₂CH₂CH₂O-)、テトラ
メチレンオキシ(-CH₂CH₂CH₂CH₂O-)、1, 1—ジメチルエチレンオキ
シ(-CH₂C(CH₃)₂O-)基などの、C₂—C₄の2価アルキレン基とオキシ
基とからなる基を意味し、その好適な具体例としてはエチレンオキシ基、トリメチ
レンオキシ基などが挙げられる。

25 R¹の置換基としての「C₁—C₃アルキレンジオキシ基」とは、例えばメチレンジ
オキシ(-OCH₂O-)、エチレンジオキシ(-OCH₂CH₂O-)、トリメチレ
ンジオキシ(-OCH₂CH₂CH₂O-)、プロピレンジオキシ(-OCH₂CH(CH₃)O-)
基などのC₁—C₃の2価アルキレン基と2個のオキシ基とからなる基
を意味し、その好適な具体例としてはメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基な
どが挙げられる。

30 R¹の置換基としての「C₂—C₇アルカノイル基」とは、例えばアセチル、プロパ

ノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、イソブチリル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、ビバロイル、4-メチルペンタノイル、3, 3-ジメチルブタノイル、5-メチルヘキサノイル基などのC₂-C₇の直鎖または分枝状のアルカノイル基を意味し、その好適な具体例としてはアセチル基などが挙げられる。

R¹の置換基としての「C₂-C₇アルコキシカルボニル基」とは、前記C₁-C₆アルコキシ基とカルボニル基とからなる基を意味し、その好適な具体例としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などが挙げられる。

R¹の置換基としての「C₂-C₇アルカノイルオキシ基」とは、前記C₂-C₇アルカノイル基とオキシ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としてはアセチルオキシ基などが挙げられる。

R¹の置換基としての「C₂-C₇アルカノイルアミノ基」とは、前記C₂-C₇アルカノイル基とアミノ基とから成る基を意味し、その好適な具体例としては、アセチルアミノ基などが挙げられる。

15 R¹の置換基としての「C₂-C₇アルキルカルバモイル基」とは、前記C₁-C₆アルキル基とカルバモイル基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基などが挙げられる。

R¹の置換基としての「C₄-C₉ N-シクロアルキルカルバモイル基」とは、前記C₃-C₈シクロアルキル基とカルバモイル基とからなる基を意味し、その好適な20具体例としては、N-シクロペンチルカルバモイル基、N-シクロヘキシリカルバモイル基などが挙げられる。

R¹の置換基としての「C₁-C₆アルキルスルホニル基」とは、前記C₁-C₆アルキル基とスルホニル基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、メチルスルホニル基などが挙げられる。

25 R¹の置換基としての「C₃-C₈ (アルコキシカルボニル) メチル基」とは、前記C₂-C₇アルコキシカルボニル基とメチル基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、(メトキシカルボニル) メチル基、(エトキシカルボニル) メチル基などが挙げられる。

30 R¹の置換基としての「モノ (C₁-C₆アルキル) アミノ基」とは、前記C₁-C₆アルキル基によって置換されたアミノ基を意味し、その好適な具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基などが挙げられる。

R^1 の置換基としての「ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基」とは、同一または異なった2つの前記 C_1-C_6 アルキル基によって置換されたアミノ基を意味し、その好適な具体例としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基などが挙げられる。

5 上記の中でも、 R^1 におけるフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_2-C_4 アルキレンオキシ基、メチレンジオキシ基、N-フェニルカルバモイル基、アミノ基、モノ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、およびジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基を特に好ましい具体例として挙げることができる。

10 さらに、 R^1 におけるフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基は、任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、トリフルオロメチル基、 C_1-C_6 アルキル基、または C_1-C_6 アルコキシ基によってさらに置換されていてもよい。ここで、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、および $15 C_1-C_6$ アルコキシ基は、前記 R^1 におけるフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基に関して定義されたものと同様であり、同じ基を好適な具体例として挙げることができる。

15 上記式(I)において、 R^2 は水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、またはフェニル基を表し、 R^2 における C_1-C_6 アルキル基またはフェニル基は、任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルキル基、または C_1-C_6 アルコキシ基によって置換されていてもよい。ただし、 $j=0$ のときは、 R^2 はヒドロキシ基ではない。

20 R^2 における C_1-C_6 アルキル基および C_2-C_7 アルコキシカルボニル基は、 R^1 におけるフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基についてそれぞれ定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げができる。

25 R^2 における C_1-C_6 アルキル基またはフェニル基の置換基としてのハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、および C_1-C_6 アルコキシ基は、前記 R^1 におけるフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基または縮合環の置換基について定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げができる。

なかでも R^2 は、水素原子を表す場合が特に好ましい。

上記式 (I)において、 j は 0 - 2 の整数を表す。 j は 0 である場合が特に好ましい。

上記式 (I)において、 k は 0 - 2 の整数を表し、 m は 2 - 4 の整数を表す。な
5 かでも k が 0 であり、 m が 3 である場合の 2 - 置換ピロリジン、 k が 1 であり、 m
が 2 である場合の 3 - 置換ピロリジン、 k が 1 であり、 m が 3 である場合の 3 - 置
換ピペリジン、 k が 2 であり、 m が 2 である場合の 4 - 置換ピペリジン、または k
が 1 であり、 m が 4 である場合の 3 - 置換ヘキサヒドロアゼピンが特に好ましい。

上記式 (I)において、 n は 0 または 1 を表す。

10 特に、 k が 1 で m が 2 であり、 n が 0 である場合の 3 - アミドピロリジン、およ
び、 k が 2 であり、 m が 2 であり、 n が 1 である場合の 4 - (アミドメチル) ピペ
リジンを特に好ましい例として挙げることができる。

15 上記式 (I)において、 R^3 は水素原子または（それぞれ同一または異なった任意
個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、もしくは $C_1 - C_6$ アルコ
キシ基によって置換されていてもよい 1 または 2 個のフェニル基）によって置換さ
れていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル基を表す。

20 R^3 における $C_1 - C_6$ アルキル基は、前記 R^1 におけるフェニル基、 $C_3 - C_8$ シク
ロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基に関して定義されたものと
同様であり、その好適な具体例としては、メチル基、エチル基、およびプロピル基
が挙げあげられる。

25 R^3 における $C_1 - C_6$ アルキル基の置換基としてのフェニル基の置換基としてのハ
ロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、および $C_1 - C_6$ アルコキシ基は、それぞれ、前
記 R^1 におけるフェニル基、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮
合環の置換基に関して定義されたものと同様であり、同じ例を好適な具体例として
挙げることができる。

なかでも、 R^3 は水素原子である場合が特に好ましい。

上記式 (I)において、 R^4 および R^5 は、同一または異なって、水素原子、ヒド
ロキシ基、フェニル基、または $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、 R^4 および R^5 における
30 $C_1 - C_6$ アルキル基は、任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ
基、カルボキシル基、カルバモイル基、メルカプト基、グアニジノ基、 $C_3 - C_8$ シ
クロアルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基、（任意個のハ

ロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、もしくはベンジルオキシ基によって置換されていてもよいフェニル基)、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンジルオキシカルボニル基、 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、 C_2-C_7 アルカノイルアミノ基、 C_2-C_7 N-アルキルカルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、または(ヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および/もしくは窒素原子を1-3個有する芳香族複素環基またはそのベンゼン環との縮合により形成される縮合環)により置換されていてもよく、あるいはR⁴およびR⁵は両者一緒になって3-6員環状炭化水素を形成してもよい。

R⁴およびR⁵における C_1-C_6 アルキル基は、前記R¹におけるフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基に関して定義されたものと同様であり、同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

R⁴およびR⁵における C_1-C_6 アルキル基の置換基としてのハロゲン原子、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、 C_2-C_7 アルカノイルアミノ基、 C_2-C_7 N-アルキルカルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、モノ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、および、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基は、前記R¹におけるフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基に関して定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

R⁴およびR⁵における C_1-C_6 アルキル基の置換基としての C_3-C_8 シクロアルキル基、および、ヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および/もしくは窒素原子を1-3個有する芳香族複素環基は、前記R¹において定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

R⁴およびR⁵における C_1-C_6 アルキル基の置換基としてのフェニル基の置換基としてのハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、および C_1-C_6 アルコキシ基は、前記R¹においてフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基に関して定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

R⁴、R⁵およびその隣接炭素原子とからなる「3-6員環状炭化水素」の好適な

具体例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、およびシクロヘキサンなどが挙げられる。

なかでも、水素原子とC₁–C₆アルキル基を、R⁴とR⁵の特に好ましい例として挙げることができる。

5 上記式(I)において、pは0または1を表し、qは0または1を表す。pとqがともに0であることが特に好ましい。

上記式(I)において、Gは、–CO–、–SO₂–、–CO–O–、–NR⁷–CO–、–CO–NR⁷–、–NH–CO–NH–、–NH–CS–NH–、–NR⁷–SO₂–、–SO₂–NR⁷–、–NH–CO–O–、または–O–CO–NH–で表される基を表す。ここで、R⁷は水素原子またはC₁–C₆アルキル基を表すか、あるいはR⁷はR⁵と一緒にC₂–C₅アルキレン基を形成してもよい。

ここで、–CO–はカルボニル基を、–SO₂–はスルホニル基を、–CS–はチオカルボニル基をそれぞれ意味する。Gの特に好ましい例としては、例えば–NR⁷–CO–および–NH–CO–NH–で表される基などが挙げられる。

15 R⁷におけるC₁–C₆アルキル基は、前記R¹におけるフェニル基、C₃–C₈シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基に関して定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

R⁵とR⁷とからなる「C₂–C₅アルキレン基」とは、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、1–メチルトリメチレン、ペンタメチレンなどのC₂–C₅の直鎖または分枝状アルキレン基を意味し、その好適な具体例としてはエチレン、トリメチレン、テトラメチレン基などが挙げられる。

なかでもR⁷としては、水素原子を特に好ましい例として挙げることができる。

上記式(I)において、R⁶はフェニル基、C₃–C₈シクロアルキル基、C₃–C₆シクロアルケニル基、ベンジル基、または、ヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／もしくは窒素原子を1–3個有する芳香族複素環基を表し、上記R⁶におけるフェニル基、ベンジル基、または芳香族複素環基は、ベンゼン環、またはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／もしくは窒素原子を1–3個有する芳香族複素環基と縮合して縮合環を形成していくてもよく、さらに上記R⁶におけるフェニル基、C₃–C₈シクロアルキル基、C₃–C₆シクロアルケニル基、ベンジル基、芳香族複素環基、または縮合環は、任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、チオシアナト基、カルボキシル基、カルバモイル基

、トリフルオロメチル基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_3 アルキレンジオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルアミノ基、ベンジル基、ベンゾイル基、フェニルスルフィニル基、
5 フェニルスルホニル基、3-フェニルウレイド基、 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、 C_2-C_7 アルカノイルアミノ基、 C_2-C_7 N-アルキルカルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、フェニルカルバモイル基、N, N-ジ(C_1-C_6 アルキル)スルファモイル基、アミノ基、モノ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、ベンジルアミノ基、 C_2-C_7 (アルコキシカルボニル)アミノ基、 C_1-C_6 (アルキルスルホニル)アミノ基、またはビス(C_1-C_6 アルキルスルホニル)アミノ基により置換されていてもよい。

15 R^6 における C_3-C_8 シクロアルキル基、ヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／もしくは窒素原子を1-3個有する芳香族複素環基、および縮合環は、前記 R^1 に関して定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

20 R^6 における「 C_3-C_8 シクロアルケニル基」とは、例えばシクロプロテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル基など環状アルケニル基を意味し、その好適な具体例としては1-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基などが挙げられる。

なかでも、 R^6 としてはフェニル基、フリル基、およびチエニル基を特に好ましい例として挙げることができる。

25 R^6 におけるフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_3-C_8 シクロアルケニル基、ベンジル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基としてのハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_3 アルキレンジオキシ基、 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、 C_2-C_7 アルカノイルアミノ基、 C_2-C_7 N-アルキルカルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、モノ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、およびジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基は、前記 R^1 におけるフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基に関して定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を

好適な具体例として挙げることができる。

R^6 の置換基としての C_3-C_8 シクロアルキル基は、前記 R^1 における C_3-C_8 シクロアルキル基に関して定義されたものと同様であり、同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

5 R^6 の置換基としての「 C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基」とは、前記 C_3-C_8 シクロアルキル基とオキシ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、シクロプロピルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などを挙げることができる。

10 R^6 の置換基としての「 N, N -ジ(C_1-C_6 アルキル)スルファモイル基」とは同一または異なった2つの前記 C_1-C_6 アルキル基によって置換されたスルファモイル基を意味し、その好適な具体例としては、例えば N, N -ジメチルスルファモイル基、 N, N -ジエチルスルファモイル基、 N -エチル- N -メチルスルファモイル基などが挙げられる。

15 R^6 の置換基としての「 C_2-C_7 (アルコキシカルボニル)アミノ基」とは、前記 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基とアミノ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、例えば(メトキシカルボニル)アミノ基、(エトキシカルボニル)アミノ基などを挙げることができる。

20 R^6 の置換基としての「 C_1-C_6 (アルキルスルホニル)アミノ基」とは、前記 C_1-C_6 アルキルスルホニル基とアミノ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては(メチルスルホニル)アミノ基などを挙げることができる。

25 R^6 の置換基としての「ビス(C_1-C_6 アルキルスルホニル)アミノ基」とは、同一または異なった2つの前記 C_1-C_6 アルキルスルホニル基によって置換されたアミノ基を意味し、その好適な具体例としては、ビス(メチルスルホニル)アミノ基などを挙げることができる。

30 なかでも、 R^6 におけるフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_3-C_8 シクロアルケニル基、ベンジル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基としては、ハロゲン原子、メルカプト基、ニトロ基、チオシアナト基、トリフルオロメチル基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、フェニル基、フェニルスルホニル基、 C_2-C_7 アルカノイルアミノ基、アミノ基などを特に好ましい例として挙げることができる。

かかる R^6 におけるフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_3-C_8 シクロア

ルケニル基、ベンジル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基は、任意個のハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、トリフルオロメチル基、C₁—C₆アルキル基、C₁—C₆アルコキシ基、C₁—C₆アルキルチオ基、モノ(C₁—C₆アルキル)アミノ基、またはジ(C₁—C₆アルキル)アミノ基によってさらに置換
5 されていてもよい。

R⁶におけるフェニル基、C₃—C₈シクロアルキル基、C₃—C₈シクロアルケニル基、ベンジル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基の置換基としてのハロゲン原子、C₁—C₆アルキル基、C₁—C₆アルコキシ基、C₁—C₆アルキルチオ基、
10 モノ(C₁—C₆アルキル)アミノ基、およびジ(C₁—C₆アルキル)アミノ基は、前記R¹におけるフェニル基、C₃—C₈シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基に関して定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げができる。

上記式(I)で表される化合物、その薬学的に許容される酸付加体、またはその薬学的に許容されるC₁—C₆アルキル付加体は、その治療有効量を製薬学的に許容
15 される担体および／または希釈剤とともに医薬組成物とすることによって、本発明のケモカインの標的細胞上の受容体への結合を阻害する医薬、あるいはケモカインの標的細胞上への結合を阻害する作用をもつ医薬、さらにはケモカインもしくはケモカインレセプターが関与すると考えられる疾患の治療薬もしくは予防薬とすることができます。すなわち上記式(I)で表される環状アミン誘導体、その薬学的に許容される酸付加塩体、またはその薬学的に許容されるC₁—C₆アルキル付加体は、経口的に、あるいは、静脈内、皮下、筋肉内、経皮、または直腸内など非経口的に投与することができる。

経口投与の剤形としては、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、力
20 プセル剤などが挙げられる。

錠剤の形態にするには、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロースなどの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤；アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなどの崩壊剤などを用いて通常の方法により成形することができる。

丸剤、散剤、顆粒剤も同様に前記の賦形剤などを用いて通常の方法によって成形
30 することができる。液剤、懸濁剤は、例えばトリカブリリン、トリアセチルなどのグリセリンエステル類、エタノールなどのアルコール類などを用いて通常の方法に

よって成形される。カプセル剤は、顆粒剤、散剤、あるいは液剤などをゼラチンなどのカプセルに充填することによって成形される。

皮下、筋肉内、静脈内投与の剤型としては、水性あるいは非水性溶液剤などの形態にある注射剤がある。水性溶液剤は、例えば生理食塩水などが用いられる。非水性溶液剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、オレイン酸エチルなどが用いられ、これらに必要に応じて防腐剤、安定剤などが添加される。注射剤は、バクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合の処置を適宜行うことによって無菌化される。

経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリーム剤などが挙げられ、軟膏剤は、ヒマシ油、オリーブ油などの油脂類、またはワセリンなどを用いて、クリーム剤は、脂肪油、またはジエチレングリコールやソルビタンモノ脂肪酸エステルなどの乳化剤を用いて通常の方法によって成形される。

直腸内投与のためには、ゼラチンソフトカプセルなどの通常の座剤が用いられる。
。

15 本発明で用いられる環状アミン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、またはその薬学的に許容されるC₁—C₆アルキル付加体の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の年齢と性別、および、疾患の程度などによって異なるが、通常成人一人当たり1—500mg／日である。

上記式(I)の環状アミン誘導体の好適な具体例として、以下のTable 1—1. 206に示される各置換基を含有する化合物を挙げることができる。

Table 1. 1—1. 206において、「Table」は「表」を意味し、「Compd. No.」は「化合物番号」を意味し、「chirality」は「絶対配置」、すなわち環状アミンの環上の不斉炭素の絶対配置を意味する。「R」は、環状アミンの環上の不斉炭素原子がRの絶対配置をもつこと、「S」は、不斉炭素原子がSの絶対配置をもつこと、「—」はラセミ体であるか、あるいはその化合物が環状アミン上において不斉炭素原子をもたないことを意味する。

23

Table 1.1

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_k$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p$ R^4 R^5 $(\text{CH}_2)_q$ | $\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|-------------------|-----|-----|-----|-----------|--------------|---|--|
| 1 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | - | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H-C(=O)-}$ |
| 2 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | - | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H-C(=O)-}$ |
| 3 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | - | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H-C(=O)-}$ |
| 4 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | - | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H-C(=O)-}$ |
| 5 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | S | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H-C(=O)-}$ |
| 6 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | S | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H-C(=O)-}$ |
| 7 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | S | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H-C(=O)-}$ |
| 8 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | S | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H-C(=O)-}$ |
| 9 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | S | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H-C(=O)-}$ |
| 10 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | S | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H-C(=O)-}$ |
| 11 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | S | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{H-C(=O)-}$ |

Table 1.2

24

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p-$ $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q-G-R^6 \\ \\ R^5 \end{array}$ |
|---------------|------------------------------|---|---|---|-----------|-------|--|
| 12 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | S | H | $-CH_2-N^+H-C(=O)-C_6H_4-OCH_3$ |
| 13 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | S | H | $-CH_2-N^+H-C(=O)-C_6H_4-CF_3$ |
| 14 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | S | H | $-CH_2-N^+H-C(=O)-C_6H_4-CH_3$ |
| 15 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | S | H | $-CH_2-N^+H-C(=O)-C_6H_4-Cl$ |
| 16 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | S | H | $-CH_2-N^+H-C(=O)-C_6H_4-OCH_3$ |
| 17 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | S | H | $-CH_2-N^+H-C(=O)-C_6H_4-Cl$ |
| 18 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | S | H | $-CH_2-N^+H-C(=O)-C_6H_4-CN$ |
| 19 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | S | H | $-CH_2-N^+H-C(=O)-C_6H_4-O-CO$ |
| 20 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | S | H | $-CH_2-N^+H-C(=O)-C_6H_4-C(F)_2CF_3$ |
| 21 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | S | H | $-CH_2-N^+H-C(=O)-C_6H_4-C(F)CF_3$ |
| 22 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | S | H | $-CH_2-N^+H-C(=O)-C_6H_4-C(F)_2CF_3$ |

25

Table 1.3

| Compd. No. | R^1 R^2 | R^3 | k | m | n | chirality | R^4 R^5 | $-(\text{CH}_2)_p(\text{CH}_2)_q\text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------|--------------|---|---|---|-----------|------------------------------|---|
| 23 | | H | 1 | 2 | 0 | S | | |
| 24 | | H | 1 | 2 | 0 | S | | |
| 25 | | H | 1 | 2 | 0 | S | | |
| 26 | | H | 1 | 2 | 0 | S | | |
| 27 | | H | 1 | 2 | 0 | S | | |
| 28 | | H | 1 | 2 | 0 | S | | |
| 29 | | H | 1 | 2 | 0 | R | | |
| 30 | | H | 1 | 2 | 0 | R | | |
| 31 | | H | 1 | 2 | 0 | R | | |
| 32 | | H | 1 | 2 | 0 | R | | |
| 33 | | H | 1 | 2 | 0 | R | | |

26

Table 1.4

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p^{\text{R}^4}_{\text{R}^5}(CH_2)_q^-G-R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|--|
| 34 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ |
| 35 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ |
| 36 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ |
| 37 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ |
| 38 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$ |
| 39 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$ |
| 40 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ |
| 41 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$ |
| 42 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_3(\text{CN})_2$ |
| 43 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_3(\text{O})_2$ |
| 44 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ |

27

Table 1.5

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q \text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------|--------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 45 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 46 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 47 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 48 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 49 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 50 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 51 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 52 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 53 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 54 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 55 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |

28

Table 1.6

| Compd. No. | R^1 R^2 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H} \end{array} (\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 56 | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ |
| 57 | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ |
| 58 | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ |
| 59 | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$ |
| 60 | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-$ |
| 61 | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 62 | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ |
| 63 | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 64 | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CN}$ |
| 65 | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_1\text{H}_4$ |
| 66 | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$ |

29

Table 1.7

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 67 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 68 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 69 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 70 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 71 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 72 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 73 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 74 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 75 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 76 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 77 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |

30

Table 1.8

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 > - (CH_2)_l - \end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q - G - R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-----------------|---|
| 78 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 79 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 80 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 81 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 82 | | 1 | 2 | 0 | - | -CH₃ | |
| 83 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 84 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 85 | | 1 | 2 | 0 | - | H | |
| 86 | | 1 | 2 | 0 | - | H | |
| 87 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 88 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |

31

Table 1.9

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{ }} (\text{CH}_2)_q^- \text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 89 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$ |
| 90 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$ |
| 91 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ |
| 92 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OC}_2\text{H}_5$ |
| 93 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OC}_2\text{H}_5$ |
| 94 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OC}_2\text{H}_5$ |
| 95 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 96 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ |
| 97 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ |
| 98 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OC}_2\text{H}_5$ |
| 99 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ |

32

Table 1.10

| Compd. No. | $\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2-\text{C}-\text{CH}_2-\end{array}$ | k | m | n | chirality | R ³ | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{N}}}(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|----------------|---|
| 100 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CN}$ |
| 101 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}_2\text{C}$ |
| 102 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 103 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 104 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$ |
| 105 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$ |
| 106 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCF}_3$ |
| 107 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$ |
| 108 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ |
| 109 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ |
| 110 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | S | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NC}_2$ |

3 3

Table 1.11

| Compd. No. | R^1 R^2 - $\text{C}(\text{H}_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 111 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 112 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3\text{C}$ |
| 113 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$ |
| 114 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$ |
| 115 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ |
| 116 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ |
| 117 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ |
| 118 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ |
| 119 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 120 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ |
| 121 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ |

3 4

Table 1.12

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-$ $\text{C}(R^4)(R^5)-(\text{CH}_2)_q-$ $G-R^6$ |
|---------------|-----------------------|--------------------|---|---|---|-----------|-------|--|
| 122 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ |
| 123 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$ |
| 124 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CN}$ |
| 125 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{O})_2$ |
| 126 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ |
| 127 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ |
| 128 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ |
| 129 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ |
| 130 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCF}_3)_2$ |
| 131 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ |
| 132 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{O}_2\text{N})_2$ |

35

Table 1.13

| Compd. No. | $\text{R}^1 \swarrow \text{---}(\text{CH}_2)_k\text{---}$ $\text{R}^2 \searrow$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{---} \end{array} (\text{CH}_2)_q \text{---} \text{G} \text{---} \text{R}^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 133 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 134 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 135 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 136 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 137 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 138 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 139 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 140 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 141 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 142 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 143 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

36

Table 1.14

| Compd. No. | R^1 R^2 $\text{---}(\text{CH}_2)_j\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p\text{---}\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---} \end{array}\text{G---R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 144 | | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{---}\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N---C---} \end{array}\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}\text{C}_6\text{H}_5$ |
| 145 | | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{---}\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N---C---} \end{array}\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CF}_3$ |
| 146 | | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{---}\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N---C---} \end{array}\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_3$ |
| 147 | | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{---}\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N---C---} \end{array}\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{CH}_3$ |
| 148 | | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{---}\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N---C---} \end{array}\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CN}$ |
| 149 | | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{---}\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N---C---} \end{array}\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---C}_6\text{H}_5$ |
| 150 | | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{---}\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N---C---} \end{array}\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---C}_6\text{H}_5$ |
| 151 | | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{---}\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N---C---} \end{array}\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---F}$ |
| 152 | | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{---}\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N---C---} \end{array}\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---F}$ |
| 153 | | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{---}\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N---C---} \end{array}\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---F}$ |
| 154 | | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{---}\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N---C---} \end{array}\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---F}$ |

37

Table 1.15

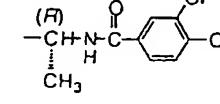
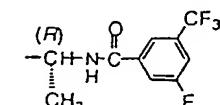
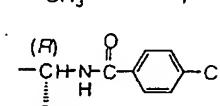
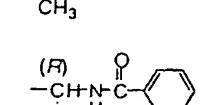
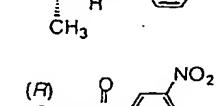
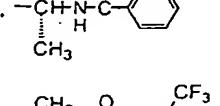
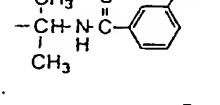
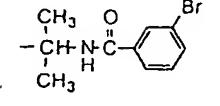
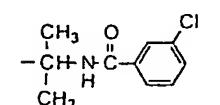
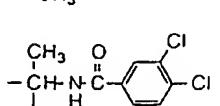
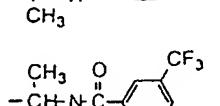
| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \diagup \\ R^2 \end{array} - (CH_2)_j -$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q G - R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 155 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2-N^+H-C(=O)c1ccc(OCC)cc1$ |
| 156 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2-N^+H-C(=O)c1ccc(OC(F)(F)F)cc1$ |
| 157 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2-N^+H-C(=O)c1ccc(F(=O)C(F)(F)F)cc1$ |
| 158 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2-N^+H-C(=O)c1ccc(C(=O)OC)c1$ |
| 159 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2-N^+H-C(=O)c1ccc(F(F)C(F)(F)F)cc1$ |
| 160 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2-N^+H-C(=O)c1ccc(F(F)C(F)(F)F)cc1$ |
| 161 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2-N^+H-C(=O)c1ccc(F(F)F)cc1$ |
| 162 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2-N^+H-C(=O)c1ccc(F(F)F)cc1$ |
| 163 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2-N^+H-C(=O)c1ccc(C(F)(F)F)cc1$ |
| 164 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2-N^+H-C(=O)c1ccc(C(F)(F)F)cc1$ |
| 165 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2-N^+H-C(=O)c1ccc(C)c1$ |

Table 1.16

| Compd. No. | R^1 $\text{---} \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{---} R^2$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{---} R^4$ | $-(\text{CH}_2)_q \text{---} G \text{---} R^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|---|--|
| 166 | $\text{Cl---} \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 167 | $\text{Cl---} \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 168 | $\text{Cl---} \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 169 | $\text{Cl---} \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 170 | $\text{Cl---} \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 171 | $\text{Cl---} \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 172 | $\text{Cl---} \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 173 | $\text{Cl---} \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 174 | $\text{Cl---} \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 175 | $\text{Cl---} \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 176 | $\text{Cl---} \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |

3 9

Table 1.17

| Compd. No. | R^1 $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{CH}_2)_j \text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \text{---} \overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}} \text{---} (\text{CH}_2)_q \text{---} G \text{---} R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|--|
| 177 | $\text{Cl---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 178 | $\text{Cl---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 179 | $\text{Cl---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 180 | $\text{Cl---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 181 | $\text{Cl---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 182 | $\text{Cl---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 183 | $\text{Cl---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 184 | $\text{Cl---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 185 | $\text{Cl---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 186 | $\text{Cl---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 187 | $\text{Cl---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |

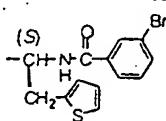
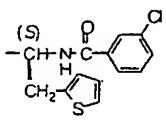
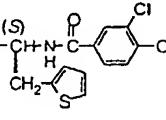
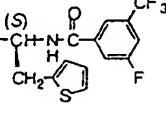
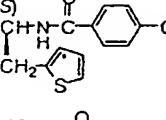
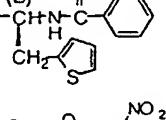
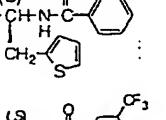
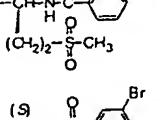
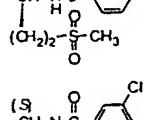
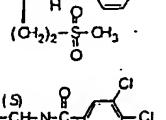
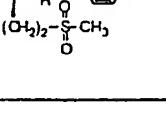
40

Table 1.18

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p$ | R^4 | $-(\text{CH}_2)_q$ | G-R ⁶ |
|---------------|------------------------------|-------------------|---|---|---|-----------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|------------------|
| 188 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | | | |
| 189 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | | | |
| 190 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | | | |
| 191 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | | | |
| 192 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | | | |
| 193 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | | | |
| 194 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | | | |
| 195 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | | | |
| 196 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | | | |
| 197 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | | | |
| 198 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | | | |

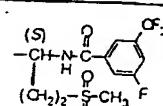
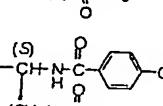
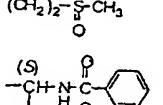
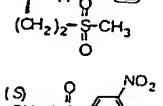
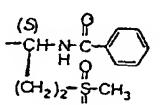
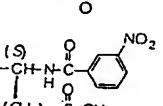
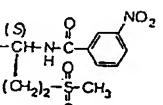
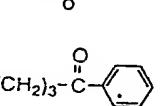
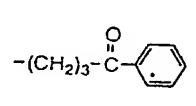
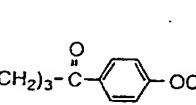
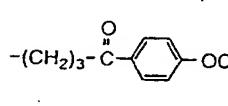
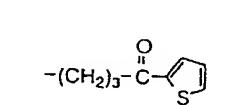
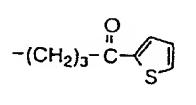
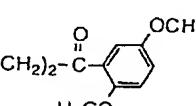
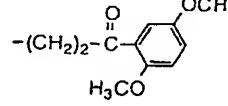
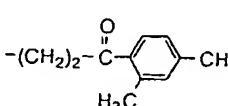
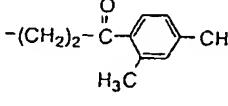
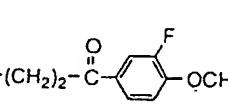
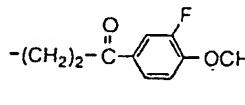
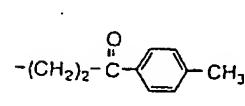
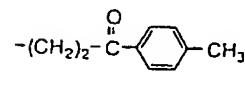
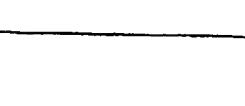
41

Table 1.19

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(CH_2)_k$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ R^4 R^5 | $(CH_2)_q$ | $G-R^6$ |
|---------------|-----------------------------|------------|-----|-----|-----|-----------|-------|---|------------|---------|
| 199 | <chem>Clc1ccc(cc1)C-</chem> | $(CH_2)_1$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  | | |
| 200 | <chem>Clc1ccc(cc1)C-</chem> | $(CH_2)_1$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  | | |
| 201 | <chem>Clc1ccc(cc1)C-</chem> | $(CH_2)_1$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  | | |
| 202 | <chem>Clc1ccc(cc1)C-</chem> | $(CH_2)_1$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  | | |
| 203 | <chem>Clc1ccc(cc1)C-</chem> | $(CH_2)_1$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  | | |
| 204 | <chem>Clc1ccc(cc1)C-</chem> | $(CH_2)_1$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  | | |
| 205 | <chem>Clc1ccc(cc1)C-</chem> | $(CH_2)_1$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  | | |
| 206 | <chem>Clc1ccc(cc1)C-</chem> | $(CH_2)_1$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  | | |
| 207 | <chem>Clc1ccc(cc1)C-</chem> | $(CH_2)_1$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  | | |
| 208 | <chem>Clc1ccc(cc1)C-</chem> | $(CH_2)_1$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  | | |
| 209 | <chem>Clc1ccc(cc1)C-</chem> | $(CH_2)_1$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  | | |

42

Table 1.20

| Compd. No. | R_1^1 R_2^1 | $(CH_2)_i^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p^- R_4^4$ R_5^5 | $(CH_2)_q^- G-R^6$ |
|---------------|-------------------------|--------------|---|---|---|-----------|-------|---|---|
| 210 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |  |
| 211 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |  |
| 212 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |  |
| 213 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |  |
| 214 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H |  |  |
| 215 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H |  |  |
| 216 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H |  |  |
| 217 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H |  |  |
| 218 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H |  |  |
| 219 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H |  |  |
| 220 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H |  |  |

4 3

Table 1.21

| Compd. No. | R^1 $\text{C}_6\text{H}_{4-\text{CH}_2-}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-$ $\text{C}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|--|
| 221 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{Cl}$ |
| 222 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{Cl}$ |
| 223 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ |
| 224 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ |
| 225 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_4-$ |
| 226 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ |
| 227 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ |
| 228 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ |
| 229 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ |
| 230 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$ |
| 231 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ |

44

Table 1.22

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(\text{CH}_2)_l-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p$ $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{---} \\ \\ \text{R}^5 \end{array}$ $(\text{CH}_2)_q-$ $\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 232 | | 1 | 2 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{N}-\text{Cyclohexyl}$ |
| 233 | | 1 | 2 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{Biphenyl}$ |
| 234 | | 1 | 2 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{N}-\text{CH}_3-\text{Pyridyl}$ |
| 235 | | 1 | 2 | 0 | - | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}+\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{Biphenyl}-\text{Cl}$ |
| 236 | | 1 | 2 | 0 | - | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}=\text{N}-\text{Biphenyl}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| 237 | | 1 | 2 | 0 | - | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Biphenyl}$ |
| 238 | | 1 | 2 | 0 | - | H | $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}+\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{N}-\text{Biphenyl}-\text{Cl}$ |
| 239 | | 1 | 2 | 0 | S | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 240 | | 1 | 2 | 0 | S | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 241 | | 1 | 2 | 0 | S | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 242 | | 1 | 2 | 0 | S | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |

45

Table 1.23

| Compd. No. | R^1 $\begin{array}{c} \diagup \\ R^2 \end{array} - (CH_2)_n -$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} \diagup \\ R^4 \\ \diagdown \end{array} (CH_2)_q G - R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 243 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 244 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 245 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 246 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 247 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 248 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 249 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 250 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 251 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 252 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 253 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |

46

Table 1.24

| Compd. No. | R^1 R^2 | R^3 | R^4 | R^5 | R^6 | | | |
|---------------|-------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|
| | $\text{--}(\text{CH}_2)_k\text{--}$ | k | m | n | chirality | $\text{--}(\text{CH}_2)_p\text{--}$ | G | $\text{--}(\text{CH}_2)_q\text{--}$ |
| 254 | | 1 | 2 | 0 | S | H | | |
| 255 | | 1 | 2 | 0 | S | H | | |
| 256 | | 1 | 2 | 0 | S | H | | |
| 257 | | 1 | 2 | 0 | S | H | | |
| 258 | | 1 | 2 | 0 | S | H | | |
| 259 | | 1 | 2 | 0 | S | H | | |
| 260 | | 1 | 2 | 0 | S | H | | |
| 261 | | 1 | 2 | 0 | S | H | | |
| 262 | | 1 | 2 | 0 | S | H | | |
| 263 | | 1 | 2 | 0 | S | H | | |
| 264 | | 1 | 2 | 0 | S | H | | |

47

Table 1.25

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-(CH_2)_l-\end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p\begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5\end{array}(CH_2)_q-G-R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|--|
| 265 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 266 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 267 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 268 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 269 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 270 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 271 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 272 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 273 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 274 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 275 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |

48

Table 1.2.6

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 \text{---} (CH_2)_j \text{---} \end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_p \text{---} C(R_5) \text{---} (CH_2)_q \text{---} G \text{---} R^6 \\ \\ R^5 \end{array}$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|--|
| 276 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 277 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 278 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 279 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 280 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 281 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 282 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 283 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 284 | | 1 | 2 | 0 | S | H | |
| 285 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 286 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

49

Table 1.2.7

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 287 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 288 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 289 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 290 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 291 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 292 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 293 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 294 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 295 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 296 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 297 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

50

Table 1.28

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_k-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|--------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 298 | $\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 299 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 300 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 301 | $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 302 | $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 303 | $\text{CF}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 304 | $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | 1 | 2 | 0 | R | | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 305 | $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ | 1 | 2 | 0 | R | | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 306 | $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{Cl}$ | 1 | 2 | 0 | R | | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 307 | $\text{F}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 308 | $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{Br}$ | 1 | 2 | 0 | R | | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |

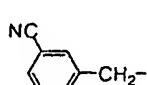
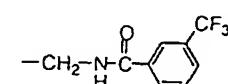
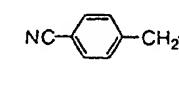
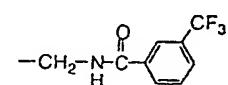
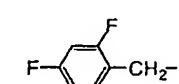
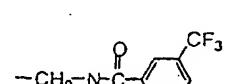
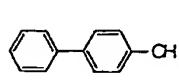
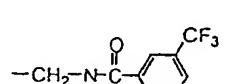
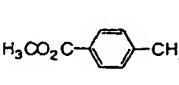
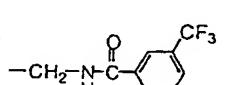
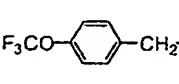
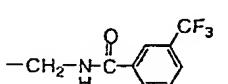
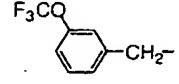
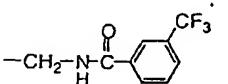
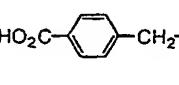
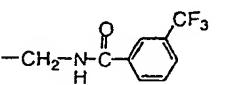
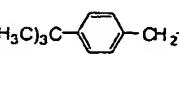
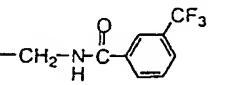
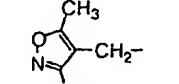
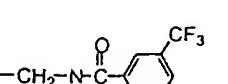
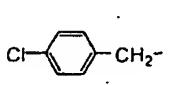
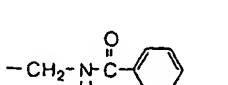
51

Table 1.29

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{R}_5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 309 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 310 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 311 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 312 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 313 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 314 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 315 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 316 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 317 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 318 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 319 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

52

Table 1.30

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} -\left(CH_2 \right)_j-$ | k | m | n | chirality | R ³ | $-\left(CH_2 \right)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} -\left(CH_2 \right)_q G-R^6$ |
|---------------|--|---|----|---|-----------|----------------|--|
| 320 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 321 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 322 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 323 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 324 |  | 1 | .2 | 0 | R | H |  |
| 325 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 326 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 327 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 328 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 329 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 330 |  | 0 | 3 | 1 | - | H |  |

5 3

Table 1.3.1

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(CH_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array}$ $(CH_2)_q^-G-R^6$ |
|---------------|----------------|----------------|---|---|---|-----------|-------|--|
| 331 | | $- (CH_2)_j^-$ | 0 | 3 | 1 | - | H | |
| 332 | | $- (CH_2)_j^-$ | 0 | 3 | 1 | - | H | |
| 333 | | $- (CH_2)_j^-$ | 0 | 3 | 1 | - | H | |
| 334 | | $- (CH_2)_j^-$ | 0 | 3 | 1 | - | H | |
| 335 | | $- (CH_2)_j^-$ | 0 | 3 | 1 | - | H | |
| 336 | | $- (CH_2)_j^-$ | 0 | 3 | 1 | - | H | |
| 337 | | $- (CH_2)_j^-$ | 0 | 3 | 1 | - | H | |
| 338 | | $- (CH_2)_j^-$ | 0 | 3 | 1 | - | H | |
| 339 | | $- (CH_2)_j^-$ | 0 | 3 | 1 | R | H | |
| 340 | | $- (CH_2)_j^-$ | 0 | 3 | 1 | S | H | |
| 341 | | $- (CH_2)_j^-$ | 0 | 3 | 1 | - | H | |

54

Table 1.32

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p$ R^4 R^5 $(\text{CH}_2)_q$ | G-R ⁶ |
|---------------|------------------------------|-------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|------------------|
| 342 | | CH_2- | 0 | 3 | 1 | - | H | | |
| 343 | | CH_2- | 0 | 3 | 1 | - | H | | |
| 344 | | CH_2- | 0 | 3 | 1 | - | H | | |
| 345 | | CH_2- | 0 | 3 | 1 | - | H | | |
| 346 | | CH_2- | 0 | 3 | 1 | - | H | | |
| 347 | | CH_2- | 0 | 3 | 1 | - | H | | |
| 348 | | CH_2- | 0 | 3 | 1 | - | H | | |
| 349 | | CH_2- | 0 | 3 | 1 | - | H | | |
| 350 | | CH_2- | 0 | 3 | 1 | - | H | | |
| 351 | | CH_2- | 0 | 3 | 1 | - | H | | |
| 352 | | CH_2- | 0 | 3 | 1 | - | H | | |

55

Table 1.33

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p$ | $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{R}^5 \end{array}$ | $(\text{CH}_2)_q$ | G | R^6 |
|---------------|------------------------------|-------------------|---|---|---|-----------|--------------|--------------------|---|-------------------|---|--------------|
| 353 | | $(\text{CH}_2)_1$ | 1 | 2 | 1 | - | H | | | | | |
| 354 | | $(\text{CH}_2)_1$ | 1 | 3 | 0 | - | H | | | | | |
| 355 | | $(\text{CH}_2)_1$ | 1 | 3 | 0 | - | H | | | | | |
| 356 | | $(\text{CH}_2)_1$ | 1 | 3 | 0 | - | H | | | | | |
| 357 | | $(\text{CH}_2)_1$ | 1 | 3 | 0 | - | H | | | | | |
| 358 | | $(\text{CH}_2)_1$ | 1 | 3 | 0 | - | H | | | | | |
| 359 | | $(\text{CH}_2)_1$ | 1 | 3 | 0 | - | H | | | | | |
| 360 | | $(\text{CH}_2)_1$ | 1 | 3 | 0 | - | H | | | | | |
| 361 | | $(\text{CH}_2)_1$ | 1 | 3 | 0 | - | H | | | | | |
| 362 | | $(\text{CH}_2)_1$ | 1 | 3 | 0 | - | H | | | | | |
| 363 | | $(\text{CH}_2)_1$ | 1 | 3 | 0 | - | H | | | | | |

5 6

Table 1.34

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_k^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 364 | | $(\text{CH}_2)_3^-$ | 1 | 3 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2-$ |
| 365 | | $(\text{CH}_2)_3^-$ | 1 | 3 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2-$ |
| 366 | | $(\text{CH}_2)_3^-$ | 1 | 3 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})(\text{OCH}_3)-$ |
| 367 | | $(\text{CH}_2)_3^-$ | 1 | 3 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-$ |
| 368 | | $(\text{CH}_2)_3^-$ | 1 | 3 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5-$ |
| 369 | | $(\text{CH}_2)_3^-$ | 1 | 3 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4(\text{Cl})-$ |
| 370 | | $(\text{CH}_2)_3^-$ | 1 | 3 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ |
| 371 | | $(\text{CH}_2)_3^-$ | 1 | 3 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ |
| 372 | | $(\text{CH}_2)_3^-$ | 1 | 3 | 0 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-$ |
| 373 | | $(\text{CH}_2)_3^-$ | 1 | 3 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_5-$ |
| 374 | | $(\text{CH}_2)_3^-$ | 1 | 3 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2-$ |

57

Table 1.35

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 > - (CH_2)_j - \end{array}$ | k | m | n | chirality | R ³ | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q G - R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|----------------|---|
| 375 | <chem>CC(c1ccc(Cl)cc1)C</chem> | 1 | 3 | 0 | - | H | $-(CH_2)_3 - C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1$ |
| 376 | <chem>CC(c1ccc(Cl)cc1)C</chem> | 1 | 3 | 0 | - | H | $-(CH_2)_3 - C(=O)Nc1ccc(O)cc1$ |
| 377 | <chem>CC(c1ccc(Cl)cc1)C</chem> | 1 | 3 | 0 | - | H | $-CH_2 - \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ C - CH_2 - C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1 \end{array}$ |
| 378 | <chem>CC(c1ccc(Cl)cc1)C</chem> | 1 | 3 | 0 | - | H | $-CH_2 - \begin{array}{c} CH_2 \\ \\ C \\ \text{cyclopentyl} \end{array} - C(=O)Nc1ccc(F)cc1$ |
| 379 | <chem>CC(c1ccc(Cl)cc1)C</chem> | 1 | 3 | 0 | - | H | $-(CH_2)_3 - C(=O)Nc1ccc(C(=O)CH_3)cc1$ |
| 380 | <chem>CC(c1ccc(Cl)cc1)C</chem> | 1 | 3 | 0 | - | H | $-(CH_2)_3 - C(=O)Nc1ccc(CH_2)cc1$ |
| 381 | <chem>CC(c1ccc(Cl)cc1)C</chem> | 1 | 3 | 0 | - | H | $-CH_2 - N(H)S(=O)(=O)c1ccc(CH_3)cc1$ |
| 382 | <chem>CC(c1ccc(Cl)cc1)C</chem> | 1 | 3 | 0 | - | H | $-CH_2 - N(H)C(=O)Oc1ccc(cc1)C$ |
| 383 | <chem>CC(c1ccc(Cl)cc1)C</chem> | 1 | 3 | 0 | - | H | $-CH_2 - O - C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1$ |
| 384 | <chem>CC(c1ccc(Cl)cc1)C</chem> | 2 | 2 | 0 | - | H | $-CH_2 - N(H)C(=O)c1ccc(CH_3)cc1$ |
| 385 | <chem>CC(c1ccc(Cl)cc1)C</chem> | 2 | 2 | 0 | - | H | $-CH_2 - N(H)C(=O)c1ccc([NO2])cc1$ |

58

Table 1.36

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 386 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 387 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 388 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 389 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 390 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 391 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 392 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 393 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 394 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 395 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 396 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | |

5 9

Table 1.37

| Compd. No. | R^1 R^2 | (CH_2) $_k$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_{p-q}$ R^4 R^5 | $-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|------------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|------------------------|
| 397 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | | |
| 398 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | | |
| 399 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | | |
| 400 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | | |
| 401 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | | |
| 402 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | | |
| 403 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | | |
| 404 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | | |
| 405 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | | |
| 406 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | | |
| 407 | | | 2 | 2 | 0 | - | H | | |

60

Table 1.38

| Compd. No. | R^1 R^2 | R^3 | k | m | n | chirality | R^4 | R^5 | $-(\text{CH}_2)_p(\text{CH}_2)_q\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|--------------|---|---|---|-----------|--------------|--------------|--|
| 408 | | H | 2 | 2 | 0 | - | | | |
| 409 | | H | 2 | 2 | 0 | - | | | |
| 410 | | H | 2 | 2 | 0 | - | | | |
| 411 | | H | 2 | 2 | 0 | - | | | |
| 412 | | H | 2 | 2 | 0 | - | | | |
| 413 | | H | 2 | 2 | 0 | - | | | |
| 414 | | H | 2 | 2 | 0 | - | | | |
| 415 | | H | 2 | 2 | 0 | - | | | |
| 416 | | H | 2 | 2 | 0 | - | | | |
| 417 | | H | 2 | 2 | 0 | - | | | |
| 418 | | H | 2 | 2 | 0 | - | | | |

6 1

Table 1.39

| Compd. No. | R_1 R_2 | $(CH_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ $\overset{R^4}{\underset{R^5}{\underset{\parallel}{\underset{\diagdown}{\underset{\diagup}{\text{C}}}}}-(CH_2)_q G-R^6$ |
|---------------|----------------|------------|---|---|---|-----------|-------|--|
| 419 | | $-CH_2-$ | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 420 | | $-CH_2-$ | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 421 | | $-CH_2-$ | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 422 | | $-CH_2-$ | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 423 | | $-CH_2-$ | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 424 | | $-CH_2-$ | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 425 | | $-CH_2-$ | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 426 | | $-CH_2-$ | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 427 | | $-CH_2-$ | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 428 | | $-CH_2-$ | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 429 | | $-CH_2-$ | 2 | 2 | 0 | - | H | |

62

Table 1.40

| Compd. No. | R^1 $\text{---}R^2\text{---}(CH_2)_k\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p\overset{(R)}{\underset{H}{\text{---}}}R^4\text{---}(CH_2)_q\text{---}G\text{---}R^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|---|
| 430 | | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 431 | | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 432 | | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 433 | | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 434 | | 1 | 3 | 1 | - | H | |
| 435 | | 1 | 3 | 1 | - | H | |
| 436 | | 1 | 3 | 1 | - | H | |
| 437 | | 1 | 3 | 1 | - | H | |
| 438 | | 1 | 3 | 1 | - | H | |
| 439 | | 1 | 3 | 1 | - | H | |
| 440 | | 1 | 3 | 1 | - | H | |

6 3

Table 1.4.1

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|-------------------------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 441 | | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$ |
| 442 | | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ |
| 443 | | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$ |
| 444 | | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})_2$ |
| 445 | | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$ |
| 446 | | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-$ |
| 447 | | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3\text{Ph}_2$ |
| 448 | | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$ |
| 449 | | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| 450 | | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 451 | | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ |

64

Table 1.4.2

| Compd. No. | R^1 R^2 - $\text{C}(\text{CH}_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 452 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{OCF}_3}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 453 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{Br}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 454 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{Cl}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 455 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{Br}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 456 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{F}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{F}_4)-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 457 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 3 | 1 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{Cl}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{Cl}_2)-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 458 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{H}_5)-$ |
| 459 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_3)-$ |
| 460 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ |
| 461 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3)-$ |
| 462 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)-$ |

65

Table 1.43

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 463 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ |
| 464 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2-\text{CH}_2-$ |
| 465 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}-\text{CH}_2-$ |
| 466 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3\text{NO}_2-\text{CH}_2-$ |
| 467 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}-\text{CH}_2-$ |
| 468 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ |
| 469 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3-\text{CH}_2-$ |
| 470 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3\text{CN}-\text{CH}_2-$ |
| 471 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{CH}_3-\text{CH}_2-$ |
| 472 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ |
| 473 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3-\text{CH}_2-$ |

6 6

Table 1.44

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 474 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3)-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 475 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 476 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2)-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 477 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 478 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_5-\text{N}(\text{H}_3\text{C}))-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 479 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_5-\text{O})-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 480 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_5-\text{OBr})-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 481 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_5-\text{S})-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 482 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_5-\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 483 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_5-\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-$ |
| 484 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_5-\text{N})-\text{C}(=\text{O})-$ |

6 7

Table 1.45

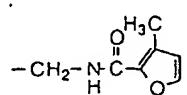
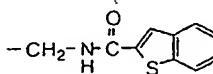
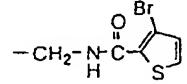
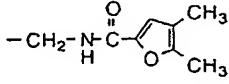
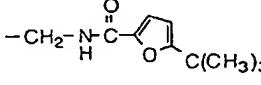
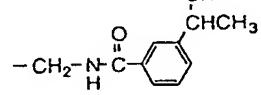
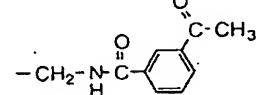
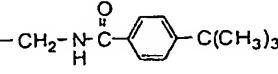
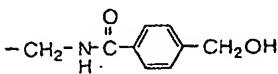
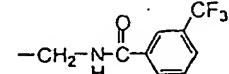
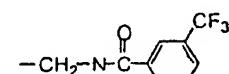
| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q \text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------|-------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 485 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^+ \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ |
| 486 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^+ \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CN})_2$ |
| 487 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^+ \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$ |
| 488 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^+ \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ |
| 489 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^+ \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ |
| 490 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^+ \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ |
| 491 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^+ \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ |
| 492 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^+ \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCF}_3)_2$ |
| 493 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^+ \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$ |
| 494 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^+ \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ |
| 495 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^+ \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})_2$ |

Table 1.46

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q \text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------|-------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 496 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 497 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 498 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 499 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 500 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 501 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 502 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 503 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 504 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 505 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 506 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |

6 9

Table 1.47

| Compd. No. | R^1 R^2 | R^3 | R^4 R^5 | R^6 | | | |
|---------------|--|--------------|------------------------------|--------------|-----------|-------------------------------------|---|
| | $\text{--}(\text{CH}_2)_k\text{--}$ | k | m | n | chirality | $\text{--}(\text{CH}_2)_p\text{--}$ | G |
| 507 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 508 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 509 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 510 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 511 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 512 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 513 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 514 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 515 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 516 | $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 517 | $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |

70

Table 1.48

71

Table 1.49

| Compd. No. | R^1 R^2 $\text{---}(\text{CH}_2)_j\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p\text{---}\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}\text{G---}\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 529 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 530 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 531 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 532 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 533 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 534 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 535 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 536 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 537 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 538 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 539 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

72

Table 1.50

| Compd. No. | R^1 R^2 $\text{---}(\text{CH}_2)_i\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{I}}}\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}\text{G---}\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 540 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 541 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 542 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 543 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 544 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 545 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 546 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 547 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 548 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 549 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 550 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

73

Table 1.5.1

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 551 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 552 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 553 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 554 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 555 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 556 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 557 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 558 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 559 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 560 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 561 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

74

Table 1.52

| Compd. No. | R^1 R^2 $\text{---}(\text{CH}_2)_l\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p\text{---}\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_q\text{---}G\text{---}R^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|--|
| 562 | $\text{Cl---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 563 | $\text{Cl---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 564 | $\text{Cl---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 565 | $\text{Cl---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 566 | $\text{Cl---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 567 | $\text{Cl---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 568 | $\text{Cl---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 569 | $\text{Cl---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 570 | $\text{Cl---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 571 | $\text{Cl---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 572 | $\text{Cl---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |

75

Table 1.53

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_k$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \text{C}(=\text{O}) \text{R}^4$ R^5 $(\text{CH}_2)_q \text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------|-------------------|-----|-----|-----|-----------|--------------|---|
| 573 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 574 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 575 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 576 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 577 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 578 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 579 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 580 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 581 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 582 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 583 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |

76

Table 1.54

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(CH_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -CH-N-C- \\ \\ CH_3 \end{array}$ $(CH_2)_q$ | G-R ⁶ |
|---------------|----------------|------------|---|---|---|-----------|-------|---|------------------|
| 584 | | - | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 585 | | - | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 586 | | - | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 587 | | - | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 588 | | - | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 589 | | - | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 590 | | - | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 591 | | - | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 592 | | - | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 593 | | - | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 594 | | - | 2 | 2 | 1 | - | H | | |

77

Table 1.55

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p$ R^4 R^5 $-(\text{CH}_2)_q$ G-R^6 |
|---------------|------------------------------|-------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 595 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 596 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 597 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 598 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 599 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 600 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 601 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 602 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 603 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 604 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 605 | | $(\text{CH}_2)_l$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |

78

Table 1.56

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 606 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 607 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 608 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 609 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 610 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 611 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 612 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 613 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 614 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 615 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 616 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |

Table 1.57

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(\text{CH}_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p$ $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ -\text{CH}-\text{N}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ $(\text{CH}_2)_q$ - $\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 617 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 618 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 619 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 620 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 621 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 622 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 623 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 624 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 625 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 626 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 627 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

80

Table 1.5.8

| Compd. No. | R^1 R^2 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p\text{---}\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_q\text{---G---R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 628 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 629 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 630 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 631 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 632 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 633 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 634 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 635 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 636 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 637 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 638 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

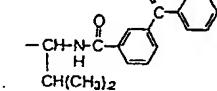
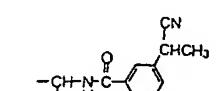
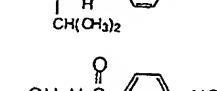
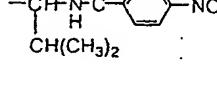
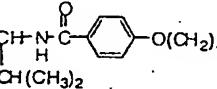
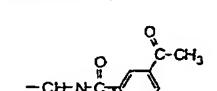
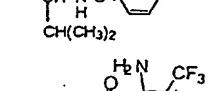
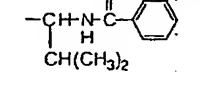
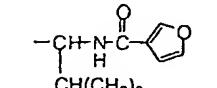
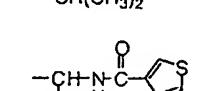
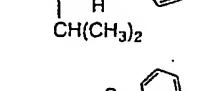
81

Table 1.59

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p$ R^4 R^5 $(\text{CH}_2)_q$ $\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|-------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 639 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 640 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 641 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 642 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 643 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 644 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 645 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 646 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 647 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 648 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 649 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |

82

Table 1.60

| Compd. No. | R^1 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ R^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|--|
| 650 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 651 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 652 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 653 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 654 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 655 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 656 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 657 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 658 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 659 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 660 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |

83

Table 1.6.1

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{N}-\text{H} \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array} \text{OCH}_3 - (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 661 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 662 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 663 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 664 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 665 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 666 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 667 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 668 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 669 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 670 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 671 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |

84

Table 1.62

| Compd. No. | R^1 R^2 $\text{---}(\text{CH}_2)_j\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_q\text{G---R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 672 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 673 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 674 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 675 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 676 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 677 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 678 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 679 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 680 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 681 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 682 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

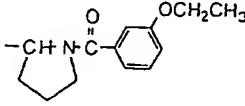
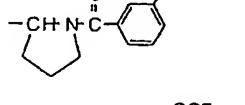
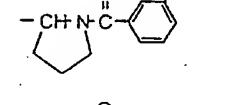
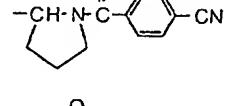
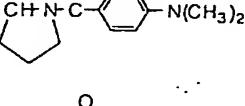
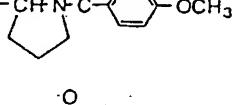
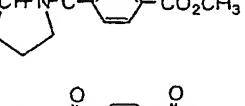
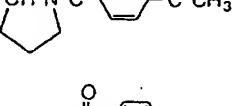
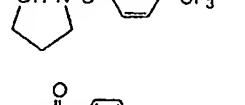
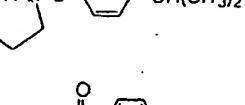
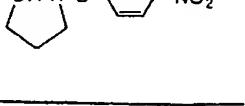
85

Table 1.63

| Compd. No. | R^1 R^2 - $\text{C}(\text{CH}_2)_n-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 683 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 684 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 685 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 686 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 687 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 688 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 689 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 690 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 691 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 692 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 693 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |

86

Table 1.64

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ $\overset{R^4}{\underset{R^5}{ }}$ $(CH_2)_q$ -G-R ⁶ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|---|
| 694 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 695 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 696 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 697 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 698 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 699 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 700 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 701 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 702 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 703 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 704 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |

87

Table 1.65

| Compd. No. | R^1 R^2 | (CH_2) $_k$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-$ R^4 R^5 | $-(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|--|----------------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|--|
| 705 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | CH_2-CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> |
| 706 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | CH_2-CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> |
| 707 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | CH_2-CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> |
| 708 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | CH_2-CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> |
| 709 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | CH_2-CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> |
| 710 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | CH_2-CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> |
| 711 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | CH_2-CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> |
| 712 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | CH_2-CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> |
| 713 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | CH_2-CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> |
| 714 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | CH_2-CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> |
| 715 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | CH_2-CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3</chem> |

88

Table 1.66

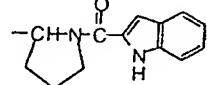
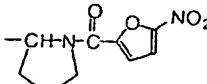
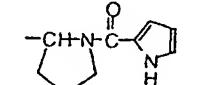
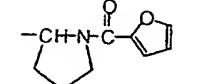
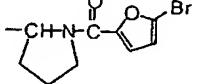
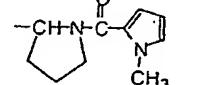
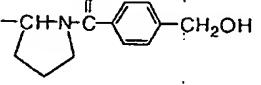
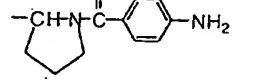
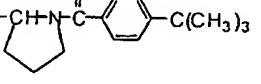
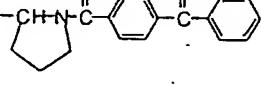
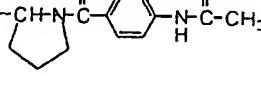
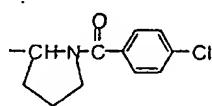
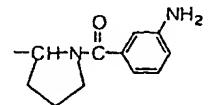
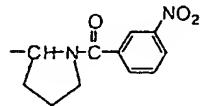
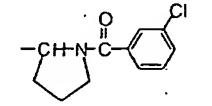
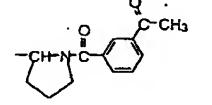
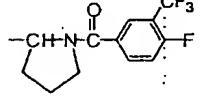
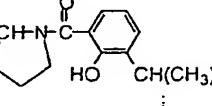
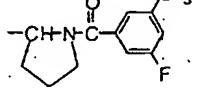
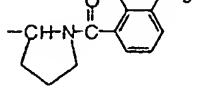
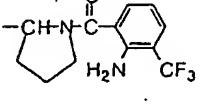
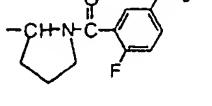
| Compd. No. | R^1 $\begin{array}{c} R^2 \\ \\ -CH_2-(CH_2)_l-\end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -C(CH_2)_q-G-R^6 \\ \\ R^5 \end{array}$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|---|
| 716 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 717 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 718 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 719 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 720 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 721 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 722 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 723 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 724 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 725 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 726 | $Cl-C_6H_4-CH_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |

Table 1.6.7

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_l-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -CH-N-C- \\ \\ R^5 \end{array}$ $(CH_2)_q-G-R^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|--|
| 727 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 728 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 729 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 730 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 731 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 732 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 733 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 734 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 735 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 736 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 737 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H |  |

90

Table 1.6.8

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p$ R^4 R^5 $(\text{CH}_2)_q$ | G-R ⁶ |
|---------------|------------------------------|-------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|------------------|
| 738 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 739 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 740 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 741 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 742 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 743 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 744 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 745 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 746 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 747 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 748 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | | |

91

Table 1.6.9

| Compd. No. | R^1 R^2 | R^3 | R^4 R^5 | R^6 | | | |
|---------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|--------------|---|---|--|
| | $\text{--}(\text{CH}_2)_p\text{--}$ | $\text{--}(\text{CH}_2)_q\text{--}$ | G-- | | | | |
| 749 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 750 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 751 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 752 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 753 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 754 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 755 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 756 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 757 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 758 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 759 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

92

Table 1.70

| Compd. No. | R^1 R^2 $\text{---}(\text{CH}_2)_j\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p\text{---}\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---G---R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 760 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 761 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 762 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 763 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 764 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 765 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 766 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 767 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 768 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 769 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 770 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

9 3

Table 1.71

| Compd. No. | R^1 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|--|
| 771 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{N}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 772 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{N}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 773 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{N}-\text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ |
| 774 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{N}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SCH}_3$ |
| 775 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{N}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ |
| 776 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{N}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ |
| 777 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{N}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_3$ |
| 778 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{N}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ |
| 779 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{N}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ |
| 780 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{N}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ |
| 781 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{N}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}$ |

94

Table 1.72

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_k^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{G}-\text{R}^6 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 782 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 783 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 784 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 785 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 786 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 787 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 788 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 789 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 790 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 791 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 792 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |

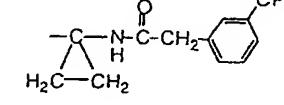
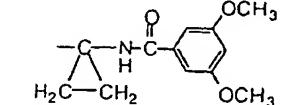
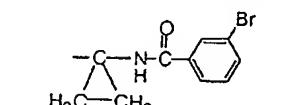
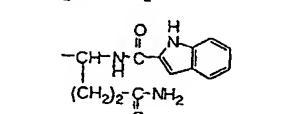
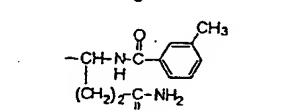
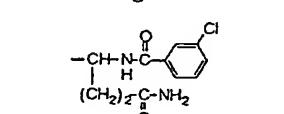
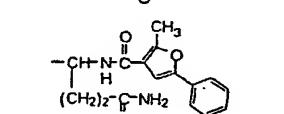
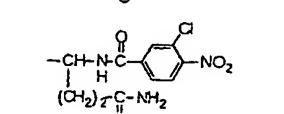
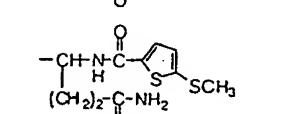
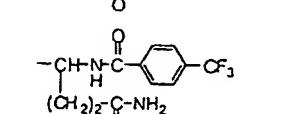
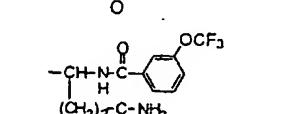
95

Table 1.73

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^{\text{R}^4} \text{C}(=\text{O}) \text{N}(\text{H})(\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}_2) \text{C}(=\text{O}) \text{N}(\text{H})(\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}_2) \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 793 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 794 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 795 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 796 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 797 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 798 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 799 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 800 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 801 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 802 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 803 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |

9 6

Table 1.74

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(CH_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p^-$ R^4 R^5 $(CH_2)_q^-$ G-R ⁶ |
|---------------|----------------|--------------|---|---|---|-----------|-------|---|
| 804 | Cl- C6H5- | CH2- | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 805 | Cl- C6H5- | CH2- | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 806 | Cl- C6H5- | CH2- | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 807 | Cl- C6H5- | CH2- | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 808 | Cl- C6H5- | CH2- | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 809 | Cl- C6H5- | CH2- | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 810 | Cl- C6H5- | CH2- | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 811 | Cl- C6H5- | CH2- | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 812 | Cl- C6H5- | CH2- | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 813 | Cl- C6H5- | CH2- | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 814 | Cl- C6H5- | CH2- | 2 | 2 | 1 | - | H |  |

97

Table 1.75

| Compd. No. | R^1 R^2 - $\text{C}(\text{CH}_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ -\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{G}-\text{R}^6 \\ \\ \text{H} \\ \\ (\text{CH}_2)_q \text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|--|
| 815 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ $\text{H} \quad $ $(\text{CH}_2)_2 \text{C}-\text{NH}_2 \quad \text{O}$ |
| 816 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ $\text{H} \quad $ $(\text{CH}_2)_2 \text{C}-\text{NH}_2 \quad \text{O}$ |
| 817 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ $\text{H} \quad $ $(\text{CH}_2)_2 \text{C}-\text{NH}_2 \quad \text{O}$ |
| 818 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$ $\text{H} \quad $ $(\text{CH}_2)_2 \text{C}-\text{NH}_2 \quad \text{O}$ |
| 819 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ $\text{H} \quad $ $(\text{CH}_2)_2 \text{C}-\text{NH}_2 \quad \text{O}$ |
| 820 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ $\text{H} \quad $ $(\text{CH}_2)_2 \text{C}-\text{NH}_2 \quad \text{O}$ |
| 821 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ $\text{CH}_2\text{OCH}_3 \quad $ |
| 822 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SCH}_3$ $\text{CH}_2\text{OCH}_3 \quad $ |
| 823 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHC}_6\text{H}_5$ $\text{CH}_2\text{OCH}_3 \quad $ |
| 824 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ $\text{CH}_2\text{OCH}_3 \quad $ |
| 825 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OC}_6\text{H}_5$ $\text{CH}_2\text{OCH}_3 \quad $ |

9 8

Table 1.76

| Compd. No. | R^1 R^2 - $\text{C}(\text{CH}_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}} (\text{CH}_2)_q \text{G-R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 826 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 827 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 828 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 829 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 830 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 831 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 832 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 833 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 834 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 835 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 836 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |

9 9

Table 1.77

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array} (\text{CH}_2)_q \text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 837 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 838 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 839 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 840 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 841 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 842 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 843 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 844 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 845 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 846 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 847 | | $(\text{CH}_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |

100

Table 1.78

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p$ $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{---} \\ \\ \text{R}^5 \end{array}$ $(\text{CH}_2)_q$ | G-R ⁶ |
|---------------|------------------------------|-------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|---|
| 848 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}_3\text{C}}{\text{C}}}(\text{phenyl})-\text{CH}_3$ |
| 849 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}_3\text{CO}}{\text{C}}}(\text{phenyl})-\text{OCH}_3$ |
| 850 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}(\text{phenyl})-\text{CH}_3$ |
| 851 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}-\text{N}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_4)\text{CF}_3$ |
| 852 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}-\text{N}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_4)\text{CF}_3$ |
| 853 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}-\text{N}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$ |
| 854 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}-\text{N}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$ |
| 855 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}-\text{N}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$ |
| 856 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}-\text{N}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_4)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ |
| 857 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}-\text{N}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_4)\text{OCH}_3$ |
| 858 | | $(\text{CH}_2)_j$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}-\text{N}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_4)\text{OCH}_3$ |

101

Table 1.79

| Compd. No. | R_1^1 R_2^2 | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q-G-R^6 \\ \\ R^5 \end{array}$ |
|---------------|----------------------------|---|---|---|-----------|-------|-----------------|---|
| 859 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-$ | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl} \\ \\ \text{H} \end{array}$ |
| 860 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-$ | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C#N} \\ \\ \text{H} \end{array}$ |
| 861 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-$ | $\begin{array}{c} \text{S} \\ \equiv \\ \text{H}-\text{C}-\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{H} \end{array}$ |
| 862 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-$ | $\begin{array}{c} \text{S} \\ \equiv \\ \text{H}-\text{C}-\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$ |
| 863 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-$ | $\begin{array}{c} \text{S} \\ \equiv \\ \text{H}-\text{C}-\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$ |
| 864 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-$ | $\begin{array}{c} \text{S} \\ \equiv \\ \text{H}-\text{C}-\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$ |
| 865 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-$ | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$ |
| 866 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-$ | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}-\text{S}(\text{CF}_3)-\text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{O} \end{array}$ |
| 867 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-$ | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}-\text{S}(\text{CF}_3)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$ |
| 868 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-$ | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}-\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{O} \end{array}$ |
| 869 | <chem>Clc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-$ | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}-\text{S}(\text{CH(CH}_3)_2)-\text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{O} \end{array}$ |

102

Table 1.80

| Compd. No. | R^1 R^2 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 870 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})=\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ |
| 871 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})=\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ |
| 872 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})=\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4$ |
| 873 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ |
| 874 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ |
| 875 | $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})=\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 876 | $\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})=\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 877 | $\text{NC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})=\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 878 | $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})=\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 879 | $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})=\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 880 | $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})=\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |

103

Table 1.81

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p$ R^5 | R^4 | $(\text{CH}_2)_q$ $\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|--------------------|---|---|---|-----------|--------------|------------------------------------|--------------|--|
| 881 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | | |
| 882 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | | |
| 883 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | | |
| 884 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | | |
| 885 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | | |
| 886 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | | |
| 887 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | | |
| 888 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | | |
| 889 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | | |
| 890 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | | |
| 891 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | | |

104

Table 1.8.2

| Compd. No. | R^1 R^2 | R^3 | R^4 R^5 | R^6 | |
|---------------|-------------------------------------|--------------|------------------------------|--------------|---|
| | $\text{--}(\text{CH}_2)_k\text{--}$ | m | n | chirality | |
| 892 | | 2 | 2 | 1 | - |
| 893 | | 2 | 2 | 1 | - |
| 894 | | 2 | 2 | 1 | - |
| 895 | | 2 | 2 | 1 | - |
| 896 | | 2 | 2 | 1 | - |
| 897 | | 2 | 2 | 1 | - |
| 898 | | 2 | 2 | 1 | - |
| 899 | | 2 | 2 | 1 | - |
| 900 | | 2 | 2 | 1 | - |
| 901 | | 2 | 2 | 1 | - |
| 902 | | 2 | 2 | 1 | - |

105

Table 1.83

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|--|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 903 | | OCH_3 | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3)\text{C}_6\text{H}_4-$ |
| 904 | | HO | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3)\text{C}_6\text{H}_4-$ |
| 905 | | $\text{O}_2\text{N}-\text{S}-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3)\text{C}_6\text{H}_4-$ |
| 906 | | $\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3)\text{C}_6\text{H}_4-$ |
| 907 | | $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3)\text{C}_6\text{H}_4-$ |
| 908 | | $\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3)-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3)\text{C}_6\text{H}_4-$ |
| 909 | | $\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3)\text{C}_6\text{H}_4-$ |
| 910 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3)\text{C}_6\text{H}_4-$ |
| 911 | | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3)\text{C}_6\text{H}_4-$ |
| 912 | | $\text{Br}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3)\text{C}_6\text{H}_4-$ |
| 913 | | $\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3)\text{C}_6\text{H}_4-$ |

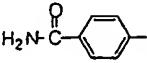
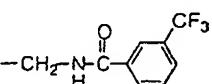
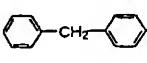
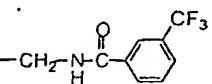
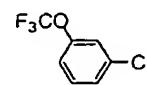
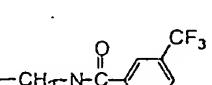
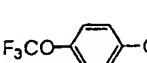
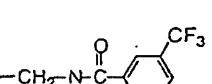
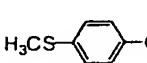
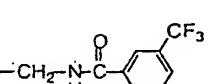
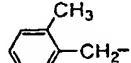
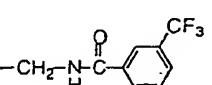
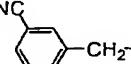
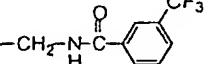
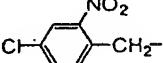
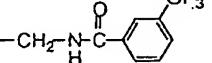
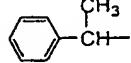
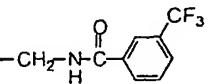
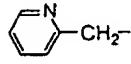
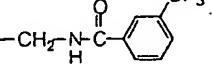
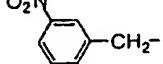
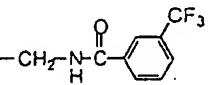
106

Table 1.84

| Compd. No. | R^1 $\begin{array}{c} R^2 \\ \\ -CH_2-(CH_2)_j-\end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -C(CH_2)_q-G-R^6 \\ \\ R^5 \end{array}$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|--|
| 914 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 915 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 916 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 917 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 918 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 919 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 920 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 921 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 922 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 923 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 924 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

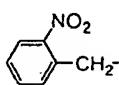
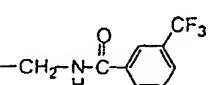
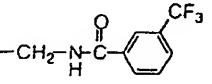
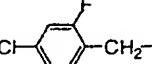
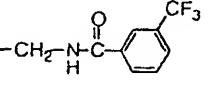
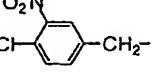
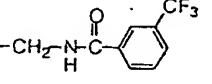
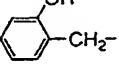
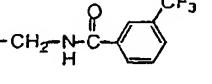
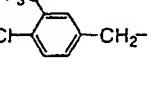
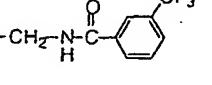
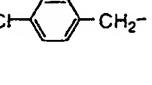
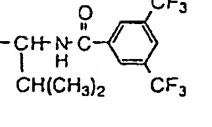
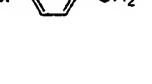
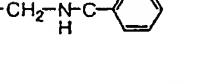
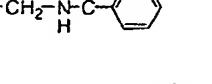
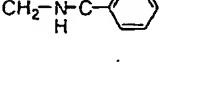
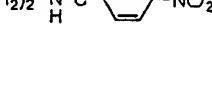
107

Table 1.85

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_k^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|--|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 925 | $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$  | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(=\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$  |
| 926 |  | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(=\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$  |
| 927 | $\text{F}_3\text{CO}-$  | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(=\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$  |
| 928 | $\text{F}_3\text{CO}-$  | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(=\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$  |
| 929 | $\text{H}_3\text{CS}-$  | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(=\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$  |
| 930 |  | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(=\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$  |
| 931 |  | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(=\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$  |
| 932 |  | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(=\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$  |
| 933 |  | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(=\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$  |
| 934 |  | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(=\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$  |
| 935 |  | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(=\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$  |

108

Table 1.86

| Compd. No. | R^1 R^2 $\text{---}(\text{CH}_2)_j\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{---}}}(\text{CH}_2)_q\text{---G---R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 936 |  | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 937 | $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 938 |  | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 939 |  | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 940 |  | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 941 |  | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 942 |  | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 943 |  | 1 | 4 | 0 | - | H |  |
| 944 |  | 1 | 4 | 0 | - | H |  |
| 945 |  | 1 | 4 | 0 | - | H |  |
| 946 |  | 1 | 4 | 0 | - | H |  |

109

Table 1.8.7

| Compd. No. | R^1 R^2 $\text{---}(\text{CH}_2)_j\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{---}}}\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}G\text{---}\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 947 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 4 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---C}_6\text{H}_4\text{---OCH}_3$ |
| 948 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 4 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_3\text{---C}(=\text{O})\text{---N}(\text{H})\text{---C}_6\text{H}_4\text{---Cl}$ |
| 949 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 4 | 0 | - | H | $-(\text{CH}_2)_3\text{---C}(=\text{O})\text{---N}(\text{H})\text{---CH}_2\text{---C}_6\text{H}_5$ |
| 950 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 0 | 4 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---C}_6\text{H}_5$ |
| 951 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---C}_6\text{H}_4\text{---O---C}(=\text{O})\text{---CH}_3$ |
| 952 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---C}_6\text{H}_4\text{---N}(\text{CH}_3)_2$ |
| 953 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---C}_6\text{H}_4\text{---N}(\text{CH}_3)_2$ |
| 954 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---C}_6\text{H}_4\text{---NH---CH}_3$ |
| 955 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---C}_6\text{H}_4\text{---NH---CH}_3$ |
| 956 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---C}_6\text{H}_4\text{---OH}$ |
| 957 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---C}_6\text{H}_4\text{---OH}$ |

110

Table 1.88

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 \text{---} (CH_2)_j \text{---} \end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q \text{---} G \text{---} R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|--|
| 958 | <chem>Clc1ccc(CC)c(C)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C}(\text{O}) \text{---} \text{OH} \end{array}$ |
| 959 | <chem>Clc1ccc(CC)c(C)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{N} \text{---} \text{C}(\text{O}) \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$ |
| 960 | <chem>Clc1ccc(CC)c(C)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{N} \text{---} \text{C}(\text{O}) \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$ |
| 961 | <chem>Clc1ccc(CC)c(C)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$ |
| 962 | <chem>Clc1ccc(CC)c(C)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$ |
| 963 | <chem>Clc1ccc(CC)c(C)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OH} \end{array}$ |
| 964 | <chem>Clc1ccc(CC)c(C)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CO}_2\text{CH}_3 \end{array}$ |
| 965 | <chem>Clc1ccc(CC)c(C)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CO}_2\text{CH}_3 \end{array}$ |
| 966 | <chem>Clc1ccc(CC)c(C)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C}(\text{O}) \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$ |
| 967 | <chem>Clc1ccc(CC)c(C)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C}(\text{O}) \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$ |
| 968 | <chem>Clc1ccc(CC)c(C)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{---} \text{NH} \end{array}$ |

111

Table 1.89

| Compd. No. | R^1 R^2 $\text{---}(\text{CH}_2)_k\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{---}}}(\text{CH}_2)_q\text{---G---R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 969 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 970 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 971 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 972 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 973 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 974 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 975 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 976 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 977 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 978 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 979 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

Table 1.90

| Compd. No. | R^1 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(R^4)(R^5)-(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|--|
| 980 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ |
| 981 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ |
| 982 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{(H}_3\text{C})_2\text{N}$ |
| 983 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{(H}_3\text{C})_2\text{N}$ |
| 984 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OH}$ |
| 985 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OH}$ |
| 986 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{Ph})-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 987 | $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{Ph})-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 988 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 4 | 0 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 989 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 4 | 0 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ |
| 990 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 4 | 0 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$ |

1 1 3

Table 1.9.1

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-CH_2- \end{array}$ | k | m | n | chirality | R ³ | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q G - R^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|----------------|---|
| 991 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | 1 | 4 | 0 | - | H | <chem>-(CH2)2C(=O)c1ccccc1</chem> |
| 992 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | 1 | 4 | 0 | - | H | <chem>-(CH2)2C(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem> |
| 993 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | 1 | 4 | 0 | - | H | <chem>-(CH2)2C(=O)c1ccc(C)c(c1)C</chem> |
| 994 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | 1 | 4 | 0 | - | H | <chem>-(CH2)3C(=O)c1ccccc1</chem> |
| 995 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | 1 | 4 | 0 | - | H | <chem>-(CH2)3C(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem> |
| 996 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | 1 | 4 | 0 | - | H | <chem>-(CH2)3C(=O)Nc1ccccc1</chem> |
| 997 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-\begin{array}{c} CH-N-C(=O)c1ccccc1 \\ \\ CH_2CH(CH_3)_2 \end{array}</chem> |
| 998 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-\begin{array}{c} CH-N-C(=O)c1ccccc1 \\ \\ CH_2CH(CH_3)_2 \end{array}OC(F)3</chem> |
| 999 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-\begin{array}{c} CH-N-C(=O)c1ccccc1 \\ \\ CH_2CH(CH_3)_2 \end{array}CH_3</chem> |
| 1000 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-\begin{array}{c} CH-N-C(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1 \\ \\ CH_2CH(CH_3)_2 \end{array}</chem> |
| 1001 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-\begin{array}{c} CH-N-C(=O)c1ccc(OCH_2CH_3)cc1 \\ \\ CH_2CH(CH_3)_2 \end{array}</chem> |

114

Table 1.92

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- (\text{CH}_2)_q^- \text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1002 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1003 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1004 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1005 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1006 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1007 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1008 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1009 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1010 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1011 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1012 | <chem>Clc1ccccc1</chem> | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |

115

Table 1.93

| Compd. No. | R^1 R^2 - (CH_2) $_l$ - | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}} (\text{CH}_2)_q \text{G-R}^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1013 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1014 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1015 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1016 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 1017 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 1018 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1019 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1020 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1021 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1022 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1023 | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |

116

Table 1.94

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}-\text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} (\text{CH}_2)_q \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|-------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 1024 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1025 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1026 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1027 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1028 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1029 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1030 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1031 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1032 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1033 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1034 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |

117

Table 1.95

| Compd. No. | R^1 R^2 $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1035 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $(R)-\overset{\text{O}}{\text{C}}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ |
| 1036 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $(R)-\overset{\text{O}}{\text{C}}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ |
| 1037 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $(R)-\overset{\text{O}}{\text{C}}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ |
| 1038 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $(R)-\overset{\text{O}}{\text{C}}(\text{CH}_2\text{CF}_3)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ |
| 1039 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $(R)-\overset{\text{O}}{\text{C}}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ |
| 1040 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $(R)-\overset{\text{O}}{\text{C}}(\text{CH}_2\text{CF}_3)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ |
| 1041 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $(R)-\overset{\text{O}}{\text{C}}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$ |
| 1042 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}(\text{H}_2\text{N})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{H}_2\text{N}$ |
| 1043 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}(\text{H}_2\text{N})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ |
| 1044 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{H}_2\text{N}$ |
| 1045 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}(\text{H}_2\text{N})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ |

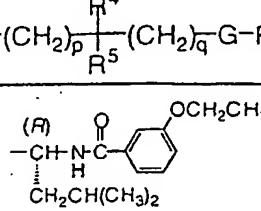
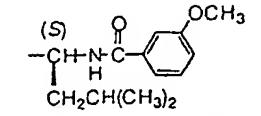
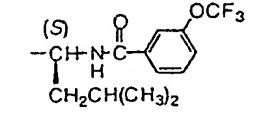
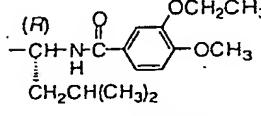
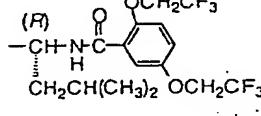
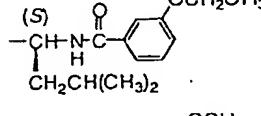
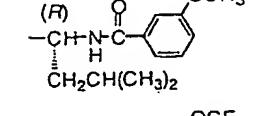
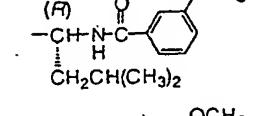
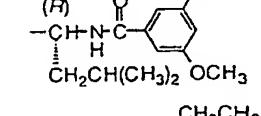
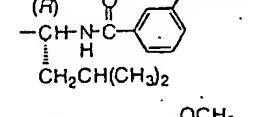
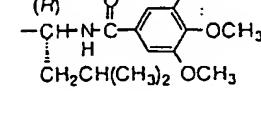
118

Table 1.96

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_l-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -C- \\ \\ R^5 \end{array}$ $-(CH_2)_q-G-R^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1046 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2-\text{NH}_2$ |
| 1047 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2-\text{NH}_2$ |
| 1048 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2-\text{NH}_2$ |
| 1049 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)_2\text{Br}$ |
| 1050 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H | $(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ |
| 1051 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H | $(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ |
| 1052 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H | $(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ |
| 1053 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H | $(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ |
| 1054 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H | $(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ |
| 1055 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H | $(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ |
| 1056 | Cl-  -CH ₂ - | 2 | 2 | 1 | - | H | $(S)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_2\text{CF}_3)_2$ |

119

Table 1.97

| Compd. No. | R^1 $\text{R}^2 > (\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^{\text{R}^4}(\text{CH}_2)_q^{\text{R}^5}\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1057 | <chem>Clc1ccc(cc1)CC[2+]</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1058 | <chem>Clc1ccc(cc1)CC[2+]</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1059 | <chem>Clc1ccc(cc1)CC[2+]</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1060 | <chem>Clc1ccc(cc1)CC[2+]</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1061 | <chem>Clc1ccc(cc1)CC[2+]</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1062 | <chem>Clc1ccc(cc1)CC[2+]</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1063 | <chem>Clc1ccc(cc1)CC[2+]</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1064 | <chem>Clc1ccc(cc1)CC[2+]</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1065 | <chem>Clc1ccc(cc1)CC[2+]</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1066 | <chem>Clc1ccc(cc1)CC[2+]</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1067 | <chem>Clc1ccc(cc1)CC[2+]</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H |  |

120

Table 1.98

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(CH_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p^{\text{R}^4}-\text{C}(H)-\text{CH}_2-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|----------------|--------------|---|---|---|-----------|-------|--|
| 1068 | | $(CH_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1069 | | $(CH_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1070 | | $(CH_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1071 | | $(CH_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1072 | | $(CH_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1073 | | $(CH_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1074 | | $(CH_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1075 | | $(CH_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1076 | | $(CH_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1077 | | $(CH_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1078 | | $(CH_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |

1 2 1

Table 1.99

| Compd. No. | R^1 $\text{R}^2 \text{---} (\text{CH}_2)_j \text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \text{---} \begin{array}{c} R^4 \\ \\ -\text{C---} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_q \text{---} G \text{---} R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1079 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1080 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1081 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1082 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1083 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1084 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1085 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1086 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1087 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1088 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1089 | $\text{Cl---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |

122

Table 1.100

| Compd. No. | R^1 R^2 | R^3 | k | m | n | chirality | R^4 R^5 | $-(\text{CH}_2)_p(\text{CH}_2)_q\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|--------------|---|---|---|-----------|------------------------------|--|
| 1090 | | H | 1 | 2 | 0 | R | | |
| 1091 | | H | 1 | 2 | 0 | R | | |
| 1092 | | H | 1 | 2 | 0 | R | | |
| 1093 | | H | 1 | 2 | 0 | R | | |
| 1094 | | H | 1 | 2 | 0 | R | | <img alt="Chemical structure of R6: -CH2CH2-N(H)-C(=O)-C1-C6H4-NH-C2-C6H4-C3-C6H4-NH-C4-C6H4-C5-C6H4-C6-C6H4-C7-C6H4-C8-C6H4-C9-C6H4-C10-C6H4-C11-C6H4-C12-C6H4-C13-C6H4-C14-C6H4-C15-C6H4-C16-C6H4-C17-C6H4-C18-C6H4-C19-C6H4-C20-C6H4-C21-C6H4-C22-C6H4-C23-C6H4-C24-C6H4-C25-C6H4-C26-C6H4-C27-C6H4-C28-C6H4-C29-C6H4-C30-C6H4-C31-C6H4-C32-C6H4-C33-C6H4-C34-C6H4-C35-C6H4-C36-C6H4-C37-C6H4-C38-C6H4-C39-C6H4-C40-C6H4-C41-C6H4-C42-C6H4-C43-C6H4-C44-C6H4-C45-C6H4-C46-C6H4-C47-C6H4-C48-C6H4-C49-C6H4-C50-C6H4-C51-C6H4-C52-C6H4-C53-C6H4-C54-C6H4-C55-C6H4-C56-C6H4-C57-C6H4-C58-C6H4-C59-C6H4-C60-C6H4-C61-C6H4-C62-C6H4-C63-C6H4-C64-C6H4-C65-C6H4-C66-C6H4-C67-C6H4-C68-C6H4-C69-C6H4-C70-C6H4-C71-C6H4-C72-C6H4-C73-C6H4-C74-C6H4-C75-C6H4-C76-C6H4-C77-C6H4-C78-C6H4-C79-C6H4-C80-C6H4-C81-C6H4-C82-C6H4-C83-C6H4-C84-C6H4-C85-C6H4-C86-C6H4-C87-C6H4-C88-C6H4-C89-C6H4-C90-C6H4-C91-C6H4-C92-C6H4-C93-C6H4-C94-C6H4-C95-C6H4-C96-C6H4-C97-C6H4-C98-C6H4-C99-C6H4-C100-C6H4-C101-C6H4-C102-C6H4-C103-C6H4-C104-C6H4-C105-C6H4-C106-C6H4-C107-C6H4-C108-C6H4-C109-C6H4-C110-C6H4-C111-C6H4-C112-C6H4-C113-C6H4-C114-C6H4-C115-C6H4-C116-C6H4-C117-C6H4-C118-C6H4-C119-C6H4-C120-C6H4-C121-C6H4-C122-C6H4-C123-C6H4-C124-C6H4-C125-C6H4-C126-C6H4-C127-C6H4-C128-C6H4-C129-C6H4-C130-C6H4-C131-C6H4-C132-C6H4-C133-C6H4-C134-C6H4-C135-C6H4-C136-C6H4-C137-C6H4-C138-C6H4-C139-C6H4-C140-C6H4-C141-C6H4-C142-C6H4-C143-C6H4-C144-C6H4-C145-C6H4-C146-C6H4-C147-C6H4-C148-C6H4-C149-C6H4-C150-C6H4-C151-C6H4-C152-C6H4-C153-C6H4-C154-C6H4-C155-C6H4-C156-C6H4-C157-C6H4-C158-C6H4-C159-C6H4-C160-C6H4-C161-C6H4-C162-C6H4-C163-C6H4-C164-C6H4-C165-C6H4-C166-C6H4-C167-C6H4-C168-C6H4-C169-C6H4-C170-C6H4-C171-C6H4-C172-C6H4-C173-C6H4-C174-C6H4-C175-C6H4-C176-C6H4-C177-C6H4-C178-C6H4-C179-C6H4-C180-C6H4-C181-C6H4-C182-C6H4-C183-C6H4-C184-C6H4-C185-C6H4-C186-C6H4-C187-C6H4-C188-C6H4-C189-C6H4-C190-C6H4-C191-C6H4-C192-C6H4-C193-C6H4-C194-C6H4-C195-C6H4-C196-C6H4-C197-C6H4-C198-C6H4-C199-C6H4-C200-C6H4-C201-C6H4-C202-C6H4-C203-C6H4-C204-C6H4-C205-C6H4-C206-C6H4-C207-C6H4-C208-C6H4-C209-C6H4-C210-C6H4-C211-C6H4-C212-C6H4-C213-C6H4-C214-C6H4-C215-C6H4-C216-C6H4-C217-C6H4-C218-C6H4-C219-C6H4-C220-C6H4-C221-C6H4-C222-C6H4-C223-C6H4-C224-C6H4-C225-C6H4-C226-C6H4-C227-C6H4-C228-C6H4-C229-C6H4-C230-C6H4-C231-C6H4-C232-C6H4-C233-C6H4-C234-C6H4-C235-C6H4-C236-C6H4-C237-C6H4-C238-C6H4-C239-C6H4-C240-C6H4-C241-C6H4-C242-C6H4-C243-C6H4-C244-C6H4-C245-C6H4-C246-C6H4-C247-C6H4-C248-C6H4-C249-C6H4-C250-C6H4-C251-C6H4-C252-C6H4-C253-C6H4-C254-C6H4-C255-C6H4-C256-C6H4-C257-C6H4-C258-C6H4-C259-C6H4-C260-C6H4-C261-C6H4-C262-C6H4-C263-C6H4-C264-C6H4-C265-C6H4-C266-C6H4-C267-C6H4-C268-C6H4-C269-C6H4-C270-C6H4-C271-C6H4-C272-C6H4-C273-C6H4-C274-C6H4-C275-C6H4-C276-C6H4-C277-C6H4-C278-C6H4-C279-C6H4-C280-C6H4-C281-C6H4-C282-C6H4-C283-C6H4-C284-C6H4-C285-C6H4-C286-C6H4-C287-C6H4-C288-C6H4-C289-C6H4-C290-C6H4-C291-C6H4-C292-C6H4-C293-C6H4-C294-C6H4-C295-C6H4-C296-C6H4-C297-C6H4-C298-C6H4-C299-C6H4-C300-C6H4-C301-C6H4-C302-C6H4-C303-C6H4-C304-C6H4-C305-C6H4-C306-C6H4-C307-C6H4-C308-C6H4-C309-C6H4-C310-C6H4-C311-C6H4-C312-C6H4-C313-C6H4-C314-C6H4-C315-C6H4-C316-C6H4-C317-C6H4-C318-C6H4-C319-C6H4-C320-C6H4-C321-C6H4-C322-C6H4-C323-C6H4-C324-C6H4-C325-C6H4-C326-C6H4-C327-C6H4-C328-C6H4-C329-C6H4-C330-C6H4-C331-C6H4-C332-C6H4-C333-C6H4-C334-C6H4-C335-C6H4-C336-C6H4-C337-C6H4-C338-C6H4-C339-C6H4-C340-C6H4-C341-C6H4-C342-C6H4-C343-C6H4-C344-C6H4-C345-C6H4-C346-C6H4-C347-C6H4-C348-C6H4-C349-C6H4-C350-C6H4-C351-C6H4-C352-C6H4-C353-C6H4-C354-C6H4-C355-C6H4-C356-C6H4-C357-C6H4-C358-C6H4-C359-C6H4-C360-C6H4-C361-C6H4-C362-C6H4-C363-C6H4-C364-C6H4-C365-C6H4-C366-C6H4-C367-C6H4-C368-C6H4-C369-C6H4-C370-C6H4-C371-C6H4-C372-C6H4-C373-C6H4-C374-C6H4-C375-C6H4-C376-C6H4-C377-C6H4-C378-C6H4-C379-C6H4-C380-C6H4-C381-C6H4-C382-C6H4-C383-C6H4-C384-C6H4-C385-C6H4-C386-C6H4-C387-C6H4-C388-C6H4-C389-C6H4-C390-C6H4-C391-C6H4-C392-C6H4-C393-C6H4-C394-C6H4-C395-C6H4-C396-C6H4-C397-C6H4-C398-C6H4-C399-C6H4-C400-C6H4-C401-C6H4-C402-C6H4-C403-C6H4-C404-C6H4-C405-C6H4-C406-C6H4-C407-C6H4-C408-C6H4-C409-C6H4-C410-C6H4-C411-C6H4-C412-C6H4-C413-C6H4-C414-C6H4-C415-C6H4-C416-C6H4-C417-C6H4-C418-C6H4-C419-C6H4-C420-C6H4-C421-C6H4-C422-C6H4-C423-C6H4-C424-C6H4-C425-C6H4-C426-C6H4-C427-C6H4-C428-C6H4-C429-C6H4-C430-C6H4-C431-C6H4-C432-C6H4-C433-C6H4-C434-C6H4-C435-C6H4-C436-C6H4-C437-C6H4-C438-C6H4-C439-C6H4-C440-C6H4-C441-C6H4-C442-C6H4-C443-C6H4-C444-C6H4-C445-C6H4-C446-C6H4-C447-C6H4-C448-C6H4-C449-C6H4-C450-C6H4-C451-C6H4-C452-C6H4-C453-C6H4-C454-C6H4-C455-C6H4-C456-C6H4-C457-C6H4-C458-C6H4-C459-C6H4-C460-C6H4-C461-C6H4-C462-C6H4-C463-C6H4-C464-C6H4-C465-C6H4-C466-C6H4-C467-C6H4-C468-C6H4-C469-C6H4-C470-C6H4-C471-C6H4-C472-C6H4-C473-C6H4-C474-C6H4-C475-C6H4-C476-C6H4-C477-C6H4-C478-C6H4-C479-C6H4-C480-C6H4-C481-C6H4-C482-C6H4-C483-C6H4-C484-C6H4-C485-C6H4-C486-C6H4-C487-C6H4-C488-C6H4-C489-C6H4-C490-C6H4-C491-C6H4-C492-C6H4-C493-C6H4-C494-C6H4-C495-C6H4-C496-C6H4-C497-C6H4-C498-C6H4-C499-C6H4-C500-C6H4-C501-C6H4-C502-C6H4-C503-C6H4-C504-C6H4-C505-C6H4-C506-C6H4-C507-C6H4-C508-C6H4-C509-C6H4-C510-C6H4-C511-C6H4-C512-C6H4-C513-C6H4-C514-C6H4-C515-C6H4-C516-C6H4-C517-C6H4-C518-C6H4-C519-C6H4-C520-C6H4-C521-C6H4-C522-C6H4-C523-C6H4-C524-C6H4-C525-C6H4-C526-C6H4-C527-C6H4-C528-C6H4-C529-C6H4-C530-C6H4-C531-C6H4-C532-C6H4-C533-C6H4-C534-C6H4-C535-C6H4-C536-C6H4-C537-C6H4-C538-C6H4-C539-C6H4-C540-C6H4-C541-C6H4-C542-C6H4-C543-C6H4-C544-C6H4-C545-C6H4-C546-C6H4-C547-C6H4-C548-C6H4-C549-C6H4-C550-C6H4-C551-C6H4-C552-C6H4-C553-C6H4-C554-C6H4-C555-C6H4-C556-C6H4-C557-C6H4-C558-C6H4-C559-C6H4-C560-C6H4-C561-C6H4-C562-C6H4-C563-C6H4-C564-C6H4-C565-C6H4-C566-C6H4-C567-C6H4-C568-C6H4-C569-C6H4-C570-C6H4-C571-C6H4-C572-C6H4-C573-C6H4-C574-C6H4-C575-C6H4-C576-C6H4-C577-C6H4-C578-C6H4-C579-C6H4-C580-C6H4-C581-C6H4-C582-C6H4-C583-C6H4-C584-C6H4-C585-C6H4-C586-C6H4-C587-C6H4-C588-C6H4-C589-C6H4-C590-C6H4-C591-C6H4-C592-C6H4-C593-C6H4-C594-C6H4-C595-C6H4-C596-C6H4-C597-C6H4-C598-C6H4-C599-C6H4-C600-C6H4-C601-C6H4-C602-C6H4-C603-C6H4-C604-C6H4-C605-C6H4-C606-C6H4-C607-C6H4-C608-C6H4-C609-C6H4-C610-C6H4-C611-C6H4-C612-C6H4-C613-C6H4-C614-C6H4-C615-C6H4-C616-C6H4-C617-C6H4-C618-C6H4-C619-C6H4-C620-C6H4-C621-C6H4-C622-C6H4-C623-C6H4-C624-C6H4-C625-C6H4-C626-C6H4-C627-C6H4-C628-C6H4-C629-C6H4-C630-C6H4-C631-C6H4-C632-C6H4-C633-C6H4-C634-C6H4-C635-C6H4-C636-C6H4-C637-C6H4-C638-C6H4-C639-C6H4-C640-C6H4-C641-C6H4-C642-C6H4-C643-C6H4-C644-C6H4-C645-C6H4-C646-C6H4-C647-C6H4-C648-C6H4-C649-C6H4-C650-C6H4-C651-C6H4-C652-C6H4-C653-C6H4-C654-C6H4-C655-C6H4-C656-C6H4-C657-C6H4-C658-C6H4-C659-C6H4-C660-C6H4-C661-C6H4-C662-C6H4-C663-C6H4-C664-C6H4-C665-C6H4-C666-C6H4-C667-C6H4-C668-C6H4-C669-C6H4-C670-C6H4-C671-C6H4-C672-C6H4-C673-C6H4-C674-C6H4-C675-C6H4-C676-C6H4-C677-C6H4-C678-C6H4-C679-C6H4-C680-C6H4-C681-C6H4-C682-C6H4-C683-C6H4-C684-C6H4-C685-C6H4-C686-C6H4-C687-C6H4-C688-C6H4-C689-C6H4-C690-C6H4-C691-C6H4-C692-C6H4-C693-C6H4-C694-C6H4-C695-C6H4-C696-C6H4-C697-C6H4-C698-C6H4-C699-C6H4-C700-C6H4-C701-C6H4-C702-C6H4-C703-C6H4-C704-C6H4-C705-C6H4-C706-C6H4-C707-C6H4-C708-C6H4-C709-C6H4-C710-C6H4-C711-C6H4-C712-C6H4-C713-C6H4-C714-C6H4-C715-C6H4-C716-C6H4-C717-C6H4-C718-C6H4-C719-C6H4-C720-C6H4-C721-C6H4-C722-C6H4-C723-C6H4-C724-C6H4-C725-C6H4-C726-C6H4-C727-C6H4-C728-C6H4-C729-C6H4-C730-C6H4-C731-C6H4-C732-C6H4-C733-C6H4-C734-C6H4-C735-C6H4-C736-C6H4-C737-C6H4-C738-C6H4-C739-C6H4-C740-C6H4-C741-C6H4-C742-C6H4-C743-C6H4-C744-C6H4-C745-C6H4-C746-C6H4-C747-C6H4-C748-C6H4-C749-C6H4-C750-C6H4-C751-C6H4-C752-C6H4-C753-C6H4-C754-C6H4-C755-C6H4-C756-C6H4-C757-C6H4-C758-C6H4-C759-C6H4-C760-C6H4-C761-C6H4-C762-C6H4-C763-C6H4-C764-C6H4-C765-C6H4-C766-C6H4-C767-C6H4-C768-C6H4-C769-C6H4-C770-C6H4-C771-C6H4-C772-C6H4-C773-C6H4-C774-C6H4-C775-C6H4-C776-C6H4-C777-C6H4-C778-C6H4-C779-C6H4-C780-C6H4-C781-C6H4-C782-C6H4-C783-C6H4-C784-C6H4-C785-C6H4-C786-C6H4-C787-C6H4-C788-C6H4-C789-C6H4-C790-C6H4-C791-C6H4-C792-C6H4-C793-C6H4-C794-C6H4-C795-C6H4-C796-C6H4-C797-C6H4-C798-C6H4-C799-C6H4-C800-C6H4-C801-C6H4-C802-C6H4-C803-C6H4-C804-C6H4-C805-C6H4-C806-C6H4-C807-C6H4-C808-C6H4-C809-C6H4-C810-C6H4-C811-C6H4-C812-C6H4-C813-C6H4-C814-C6H4-C815-C6H4-C816-C6H4-C817-C6H4-C818-C6H4-C819-C6H4-C820-C6H4-C821-C6H4-C822-C6H4-C823-C6H4-C824-C6H4-C825-C6H4-C826-C6H4-C827-C6H4-C828-C6H4-C829-C6H4-C830-C6H4-C831-C6H4-C832-C6H4-C833-C6H4-C834-C6H4-C835-C6H4-C836-C6H4-C837-C6H4-C838-C6H4-C839-C6H4-C840-C6H4-C841-C6H4-C842-C6H4-C843-C6H4-C844-C6H4-C845-C6H4-C846-C6H4-C847-C6H4-C848-C6H4-C849-C6H4-C850-C6H4-C851-C6H4-C852-C6H4-C853-C6H4-C854-C6H4-C855-C6H4-C856-C6H4-C857-C6H4-C858-C6H4-C859-C6H4-C860-C6H4-C861-C6H4-C862-C6H4-C863-C6H4-C864-C6H4-C865-C6H4-C866-C6H4-C867-C6H4-C868-C6H4-C869-C6H4-C870-C6H4-C871-C6H4-C872-C6H4-C873-C6H4-C874-C6H4-C875-C6H4-C876-C6H4-C877-C6H4-C878-C6H4-C879-C6H4-C880-C6H4-C881-C6H4-C882-C6H4-C883-C6H4-C884-C6H4-C885-C6H4-C886-C6H4-C887-C6H4-C888-C6H4-C889-C6H4-C890-C6H4-C891-C6H4-C892-C6H4-C893-C6H4-C894-C6H4-C895-C6H4-C896-C6H4-C897-C6H4-C898-C6H4-C899-C6H4-C900-C6H4-C901-C6H4-C902-C6H4-C903-C6H4-C904-C6H4-C905-C6H4-C906-C6H4-C907-C6H4-C908-C6H4-C909-C6H4-C910-C6H4-C911-C6H4-C912-C6H4-C913-C6H4-C914-C6H4-C915-C6H4-C916-C6H4-C917-C6H4-C918-C6H4-C919-C6H4-C920-C6H4-C921-C6H4-C922-C6H4-C923-C6H4-C924-C6H4-C925-C6H4-C926-C6H4-C927-C6H4-C928-C6H4-C929-C6H4-C930-C6H4-C931-C6H4-C932-C6H4-C933-C6H4-C934-C6H4-C935-C6H4-C936-C6H4-C937-C6H4-C938-C6H4-C939-C6H4-C940-C6H4-C941-C6H4-C942-C6H4-C943-C6H4-C944-C6H4-C945-C6H4-C946-C6H4-C947-C6H4-C948-C6H4-C949-C6H4-C950-C6H4-C951-C6H4-C952-C6H4-C953-C6H4-C954-C6H4-C955-C6H4-C956-C6H4-C957-C6H4-C958-C6H4-C959-C6H4-C960-C6H4-C961-C6H4-C962-C6H4-C963-C6H4-C964-C6H4-C965-C6H4-C966-C6H4-C967-C6H4-C968-C6H4-C969-C6H4-C970-C6H4-C971-C6H4-C972-C6H4-C973-C6H4-C974-C6H4-C975-C6H4-C976-C6H4-C977-C6H4-C978-C6H4-C979-C6H4-C980-C6H4-C981-C6H4-C982-C6H4-C983-C6H4-C984-C6H4-C985-C6H4-C986-C6H4-C987-C6H4-C988-C6H4-C989-C6H4-C990-C6H4-C991-C6H4-C992-C6H4-C993-C6H4-C994-C6H4-C995-C6H4-C996-C6H4-C997-C6H4-C998-C6H4-C999-C6H4-C1000-C6H4-C1001-C6H4-C1002-C6H4-C1003-C6H4-C1004-C6H4-C1005-C6H4-C1006-C6H4-C1007-C6H4-C1008-C6H4-C1009-C6H4-C1010-C6H4-C1011-C6H4-C1012-C6H4-C1013-C6H4-C1014-C6H4-C1015-C6H4-C1016-C6H4-C1017-C6H4-C1018-C6H4-C1019-C6H4-C1020-C6H4-C1021-C6H4-C1022-C6H4-C1023-C6H4-C1024-C6H4-C1025-C6H4-C1026-C6H4-C1027-C6H4-C1028-C6H4-C1029-C6H4-C1030-C6H4-C1031-C6H4-C1032-C6H4-C1033-C6H4-C1034-C6H4-C1035-C6H4-C1036-C6H4-C1037-C6H4-C1038-C6H4-C1039-C6H4-C1040-C6H4-C1041-C6H4-C1042-C6H4-C1043-C6H4-C1044-C6H4-C1045-C6H4-C1046-C6H4-C1047-C6H4-C1048-C6H4-C1049-C6H4-C1050-C6H4-C1051-C6H4-C1052-C6H4-C1053-C6H4-C1054-C6H4-C1055-C6H4-C1056-C6H4-C1057-C6H4-C1058-C6H4-C1059-C6H4-C1060-C6H4-C1061-C6H4-C1062-C6H4-C1063-C6H4-C1064-C6H4-C1065-C6H4-C1066-C6H4-C1067-C6H4-C1068-C6H4-C1069-C6H4-C1070-C6H4-C1071-C6H4-C1072-C6H4-C1073-C6H4-C1074-C6H4-C1075-C6H4-C1076-C6H4-C1077-C6H4-C1078-C6H4-C1079-C6H4-C1080-C6H4-C1081-C6H4-C1082-C6H4-C1083-C6H4-C1084-C6H4-C1085-C6H4-C1086-C6H4-C1087-C6H4-C1088-C6H4-C1089-C6H4-C1090-C6H4-C1091-C6H4-C1092-C6H4-C1093-C6H4-C1094-C6H4-C1095-C6H4-C1096-C6H4-C1097-C6H4-C1098-C6H4-C1099-C6H4-C1100-C6H4</td> |

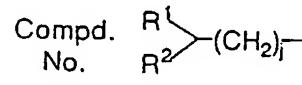
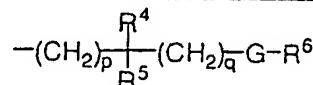
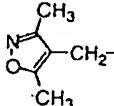
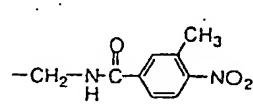
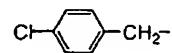
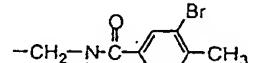
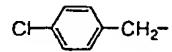
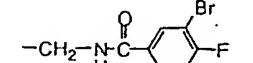
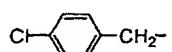
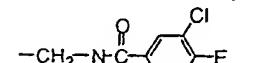
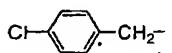
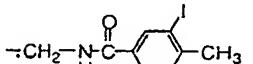
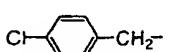
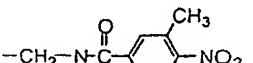
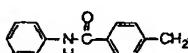
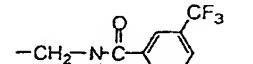
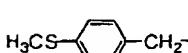
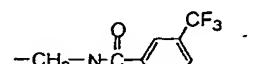
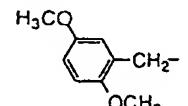
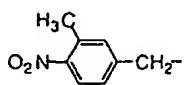
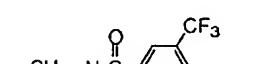
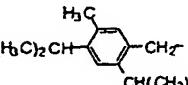
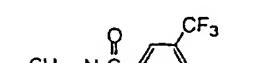
1 2 3

Table 1.101

| Compd. No. | R^1 R^2 $\text{---}(\text{CH}_2)_k\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{---}}}(\text{CH}_2)_q\text{---G---R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1101 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1102 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1103 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1104 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1105 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1106 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1107 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1108 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1109 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1110 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1111 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

1 2 4

Table 1.102

| Compd. No. |  | k | m | n | chirality | R³ |  |
|---------------|---|---|---|---|-----------|----|---|
| 1112 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1113 |  | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1114 |  | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1115 |  | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1116 |  | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1117 |  | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1118 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1119 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1120 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1121 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1122 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |

1 2 5

Table 1.103

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1123 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1124 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1125 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1126 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1127 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1128 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1129 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1130 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1131 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1132 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1133 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

126

Table 1.104

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1134 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1135 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1136 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1137 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1138 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1139 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1140 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1141 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1142 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1143 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1144 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

127

Table 1.105

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_k^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{---} \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|--|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 1145 | | $\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2-$ |
| 1146 | | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2-$ |
| 1147 | | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2-$ |
| 1148 | | $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2-$ |
| 1149 | | $\text{CH}_3-\text{C}_3\text{H}_2-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_2-\text{CH}_3$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2-$ |
| 1150 | | $\text{CH}_3-\text{C}_3\text{H}_2-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_2-\text{CH}_3$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-$ |
| 1151 | | $\text{CH}_3-\text{C}_3\text{H}_2-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_2-\text{CH}_3$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2-$ |
| 1152 | | $\text{CH}_3-\text{C}_3\text{H}_2-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_2-\text{CH}_3$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})_2-$ |
| 1153 | | $\text{CH}_3-\text{C}_3\text{H}_2-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_2-\text{CH}_3$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2-$ |
| 1154 | | $\text{CH}_3-\text{C}_3\text{H}_2-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_2-\text{CH}_3$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2-$ |
| 1155 | | $\text{CH}_3-\text{C}_3\text{H}_2-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_2-\text{CH}_3$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_3(\text{CF}_3)_2-$ |

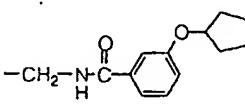
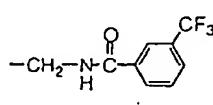
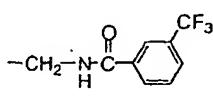
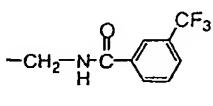
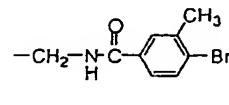
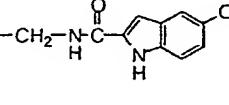
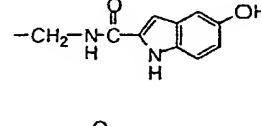
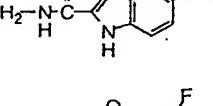
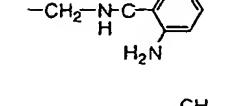
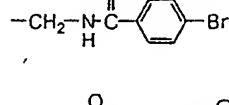
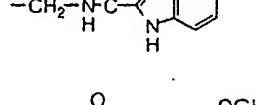
128

Table 1,106

| Compd. No. | R_1 $\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}_2-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1156 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1157 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1158 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1159 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1160 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1161 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1162 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1163 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1164 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1165 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1166 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

129

Table 1.107

| Compd. No. | R^1 $\begin{array}{c} R^2 \\ \\ -CH_2- \end{array}$ | $(CH_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p^{\overline{R^4}}(CH_2)_q^-G-R^6$ |
|---------------|--|--------------|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1167 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C</chem> | $-CH_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1168 | <chem>C1=CN=C(Cl)S1</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1169 | <chem>CC1=NC(S)=N=C1</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1170 | <chem>C1=NC2=C(C=C1)N=C2</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1171 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1172 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1173 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1174 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1175 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1176 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1177 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C</chem> | $-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |

130

Table 1.108

| Compd. No. | R^1 R^2 | R^3 | R^4 | R^5 | R^6 | | |
|---------------|---------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--|---|
| | $\text{--}(\text{CH}_2)_j\text{--}$ | k | m | n | chirality | $\text{--}(\text{CH}_2)_p\text{--}\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_q\text{--}\text{G--}\text{R}^6$ | |
| 1178 | <chem>CC(C)c1ccc(cc1)Cc2ccccc2</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1ccc(F)cc2[nH]c(N)cc12</chem> |
| 1179 | <chem>CC(C)c1ccc(cc1)Cc2ccccc2</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1ccc([N+](=O)[O-])cc2[nH]c(N)cc12</chem> |
| 1180 | <chem>CC(C)c1ccc(cc1)Cc2ccccc2</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1cc2[nH]c3ccccc32[nH]1</chem> |
| 1181 | <chem>CN1C=C2C(C)=C(OCC2)C1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1ccc(Br)cc2[nH]c(C)c12</chem> |
| 1182 | <chem>CN1C=C2C(C)=C(OCC2)C1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1cc2[nH]c3cc(O)cc32[nH]1</chem> |
| 1183 | <chem>CN1C=C2C(C)=C(OCC2)C1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1cc2[nH]c3cc(O)cc32[nH]1</chem> |
| 1184 | <chem>CN1C=C2C(C)=C(OCC2)C1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1ccc(F)cc2[nH]c(N)cc12</chem> |
| 1185 | <chem>CN1C=C2C(C)=C(OCC2)C1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1ccc([N+](=O)[O-])cc2[nH]c(N)cc12</chem> |
| 1186 | <chem>CN1C=C2C(C)=C(OCC2)C1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1cc2[nH]c3ccccc32[nH]1</chem> |
| 1187 | <chem>CC(C)c1ccc(cc1)Cc2ccccc2</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1ccc(Br)cc2[nH]c(C)c12</chem> |
| 1188 | <chem>CC(C)c1ccc(cc1)Cc2ccccc2</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1cc2[nH]c3cc(O)cc32[nH]1</chem> |

131

Table 1.109

| Compd. No. | R^1 $\text{R}^2\text{---}(\text{CH}_2)_k\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_q\text{---}\text{G---}\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1189 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1190 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1191 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1192 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1193 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1194 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1195 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1196 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1197 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1198 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1199 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

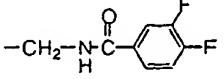
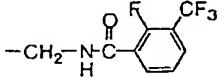
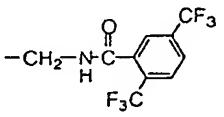
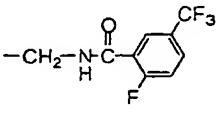
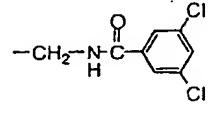
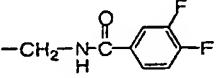
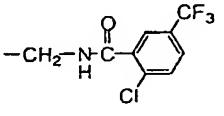
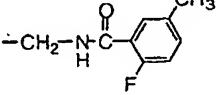
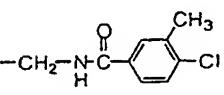
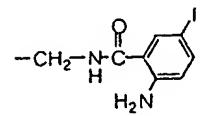
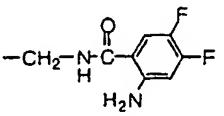
132

Table 1.110

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C}-\text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 1200 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$ |
| 1201 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})_2$ |
| 1202 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ |
| 1203 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3$ |
| 1204 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ |
| 1205 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ |
| 1206 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ |
| 1207 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$ |
| 1208 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$ |
| 1209 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$ |
| 1210 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$ |

133

Table 1.111

| Compd. No. | R_1^1 R_2^2 | $(CH_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p^R_5^R_4^R_6^G-R^6$ |
|---------------|---------------------------------|--------------|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1211 | <chem>H3C-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1212 | <chem>H3C-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1213 | <chem>C(c1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1214 | <chem>C(c1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1215 | <chem>C(c1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1216 | <chem>C(c1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1217 | <chem>C(c1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1218 | <chem>C(c1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1219 | <chem>C(c1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1220 | <chem>C(c1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1221 | <chem>C(c1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H |  |

1 3 4

Table 1.112

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-\text{C}-(\text{CH}_2)_l-\end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5-\text{C}-(\text{CH}_2)_q-\end{array} G-R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|--|
| 1222 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1223 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1224 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1225 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1226 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1227 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1228 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1229 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1230 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1231 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1232 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

135

Table 1.113

| Compd. No. | R_1 R_2 | $(CH_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q G - R^6 \\ \\ R_5 \end{array}$ |
|---------------|----------------|------------|---|---|---|-----------|-------|-------------|--|
| 1233 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1234 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1235 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1236 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1237 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1238 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1239 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1240 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1241 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1242 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1243 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | | |

136

Table 1.114

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(\text{CH}_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 1244 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1245 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1246 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1247 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1248 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1249 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1250 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1251 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1252 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1253 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1254 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

137

Table 1.115

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-\text{CH}_2-\text{CH}_2^- \end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q \text{G}-R^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|--|
| 1255 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)CC2=CC=C(C=C2)C(=O)N(c3ccc(Br)cc3)N</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(Br)cc1N</chem> |
| 1256 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)CC2=CC=C(C=C2)C(=O)N(c3ccc(Br)cc3)N</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(Br)cc1N</chem> |
| 1257 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N(c3ccc(Br)cc3)N</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(Br)cc1N</chem> |
| 1258 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)CC2=CC=C(C=C2)C(=O)N(c3ccc(Cl)cc3)N</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(Cl)cc1N</chem> |
| 1259 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N(c3ccc(Cl)cc3)N</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(Cl)cc1N</chem> |
| 1260 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)CC2=CC=C(C=C2)C(=O)N(c3ccc(OCC)cc3)N</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(OCC)cc1N</chem> |
| 1261 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)CC2=CC=C(C=C2)C(=O)N(c3ccc(C(=O)C(C)C)cc3)N</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(C(=O)C(C)C)cc1N</chem> |
| 1262 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)CC2=CC=C(C=C2)C(=O)N(c3ccc(C(=O)C(C)C)cc3)N</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(C(=O)C(C)C)cc1N</chem> |
| 1263 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N(c3ccc(C(=O)C(C)C)cc3)N</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(C(=O)C(C)C)cc1N</chem> |
| 1264 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)CC2=CC=C(C=C2)C(=O)N(c3ccc(Oc4ccccc4)cc3)N</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1N</chem> |
| 1265 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)CC2=CC=C(C=C2)C(=O)N(c3ccc(Oc4ccccc4)cc3)N</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1N</chem> |

138

Table 1.116

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(CH_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ $\overset{R^4}{\underset{R^5}{ }} (CH_2)_q^- G - R^6$ |
|---------------|----------------|--------------|---|---|---|-----------|-------|--|
| 1266 | | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1267 | | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1268 | | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1269 | | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1270 | | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1271 | | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1272 | | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1273 | | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1274 | | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1275 | | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1276 | | $(CH_2)_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |

139

Table 1.117

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_l-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -C- \\ \\ R^5 \end{array}$ $(CH_2)_q-G-R^6$ |
|---------------|------------------------------|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1277 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1278 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1279 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1280 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1281 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1282 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1283 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1284 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1285 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1286 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1287 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

140

Table 1.118

| Compd. No. | R^1 R^2 $\text{---}(\text{CH}_2)_j\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p\text{---}\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^5 \end{array}\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}\text{G---R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 1288 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1289 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1290 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1291 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1292 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1293 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1294 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1295 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1296 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1297 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1298 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

1 4 1

Table 1.119

| Compd. No. | R^1 R^2 | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q \text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 1299 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1300 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1301 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1302 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1303 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1304 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1305 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1306 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1307 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1308 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1309 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

1 4 2

Table 1.120

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-(CH_2)_l-\end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p\begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5\end{array}(CH_2)_qG-R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1310 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1311 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1312 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1313 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1314 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1315 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1316 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1317 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1318 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1319 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1320 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

143

Table 1.121

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 \text{---} (CH_2)_j \text{---} \end{array}$ | k | m | n | chirality | R ³ | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q \text{---} G \text{---} R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|----------------|---|
| 1321 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1322 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1323 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1324 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1325 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1326 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1327 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1328 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1329 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1330 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1331 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

144

Table 1.122

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(\text{CH}_2)_l-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1332 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-$ |
| 1333 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}-$ |
| 1334 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3-\text{NH}_2-$ |
| 1335 | $\text{CH}_3-\text{C}_5\text{H}_3-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}-\text{Br}-$ |
| 1336 | $\text{CH}_3-\text{C}_5\text{H}_3-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3-\text{Cl}-$ |
| 1337 | $\text{CH}_3-\text{C}_5\text{H}_3-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}-\text{I}-$ |
| 1338 | $\text{CH}_3-\text{C}_5\text{H}_3-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3-\text{OH}-$ |
| 1339 | $\text{CH}_3-\text{C}_5\text{H}_3-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-$ |
| 1340 | $\text{CH}_3-\text{C}_5\text{H}_3-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}-\text{I}-$ |
| 1341 | $\text{CH}_3-\text{C}_5\text{H}_3-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3-\text{NH}_2-$ |
| 1342 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}(\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}-\text{Br}-$ |

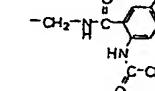
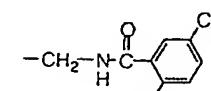
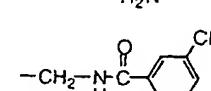
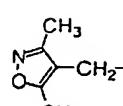
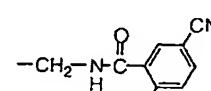
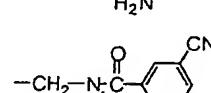
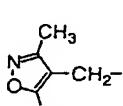
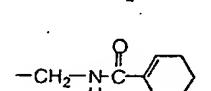
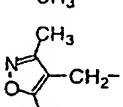
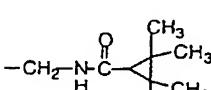
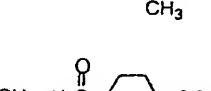
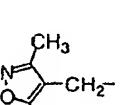
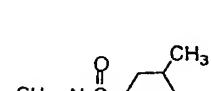
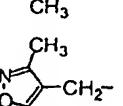
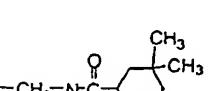
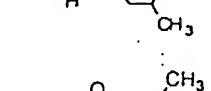
145

Table 1.123

| Compd. No. | R^1 R^2 | (CH_2) $_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|------------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1343 | | - CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1344 | | - CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1345 | | - CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1346 | | - CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1347 | | - CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1348 | | - CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1349 | | - CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1350 | | - CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1351 | | - CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1352 | | - CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1353 | | - CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | |

146

Table 1.124

| Compd. No. | R^1 R^2 - (CH_2) $_j$ - | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p-C(R^4)(R^5)-(CH_2)_q-G-R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1354 | Cl- C6H5- CH2- | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1355 | Cl- C6H5- CH2- | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1356 | H3C- C6H5- CH2- | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1357 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1358 | Cl- C6H5- CH2- | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 1359 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1360 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1361 | H3C- C6H5- CH2- | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1362 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1363 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1364 | H3C- C6H5- CH2- | 1 | 2 | 0 | R | H |  |

147

Table 1.125

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \diagup \\ R^2 \end{array} - (CH_2)_l -$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q - G - R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1365 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1366 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1367 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1368 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1369 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1370 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1371 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1372 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1373 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1374 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1375 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

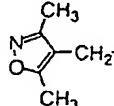
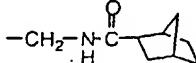
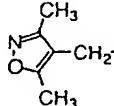
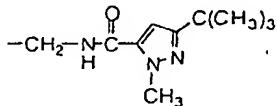
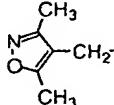
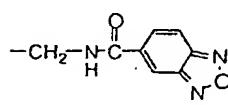
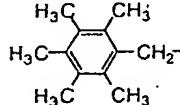
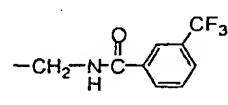
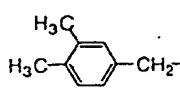
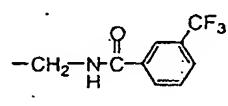
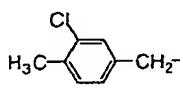
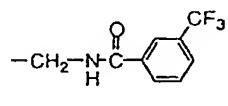
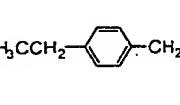
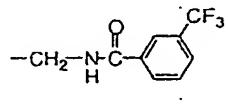
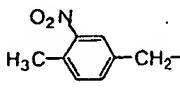
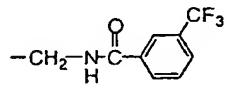
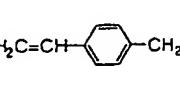
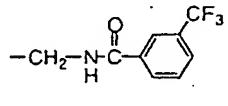
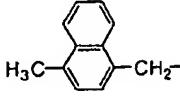
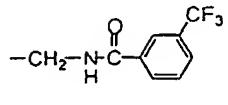
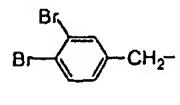
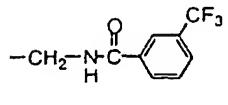
148

Table 1.126

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_k^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 1376 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1377 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1378 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1379 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1380 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1381 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1382 | | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1383 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1384 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1385 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1386 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |

149

Table 1.127

| Compd. No. | R_1 R_2 - $(CH_2)_l$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -C-R_5 \end{array}$ $(CH_2)_q-G-R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1387 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1388 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1389 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1390 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1391 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1392 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1393 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1394 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1395 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1396 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1397 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |

150

Table 1.128

| Compd. No. | R_1^1 R_2^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G} - \text{R}^6$ |
|---------------|----------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 1398 | | $(\text{CH}_2)_1^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1399 | | $(\text{CH}_2)_1^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1400 | | $(\text{CH}_2)_1^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1401 | | $(\text{CH}_2)_1^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1402 | | $(\text{CH}_2)_1^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1403 | | $(\text{CH}_2)_1^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1404 | | $(\text{CH}_2)_1^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1405 | | $(\text{CH}_2)_1^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1406 | | $(\text{CH}_2)_1^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1407 | | $(\text{CH}_2)_1^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1408 | | $(\text{CH}_2)_1^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |

151

Table 1.129

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 > (CH_2)_l - \end{array}$ | k | m | n | chirality | R ³ | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q G - R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|----------------|---|
| 1409 | <chem>CC(c1ccc(cc1)C)C</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccccc1)C2CCCC2C(=O)CH3</chem> |
| 1410 | <chem>CC1=C(C=C1)C(C)C</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccccc1)C2CCCC2C(=O)CH3</chem> |
| 1411 | <chem>CCc1ccc(cc1)C</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(Cl)cc1)C2CCCC2C(=O)CH3</chem> |
| 1412 | <chem>CC(c1ccc(cc1)C)C</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(Cl)cc1)C2CCCC2C(=O)CH3</chem> |
| 1413 | <chem>CC1=C(C=C1)C(C)C</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(Cl)cc1)C2CCCC2C(=O)CH3</chem> |
| 1414 | <chem>CCc1ccc(cc1)C</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(Cl)cc1)C2CCCC2C(=O)CH3</chem> |
| 1415 | <chem>CCc1ccc(cc1)C</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(N)cc1)C2CCCC2C(=O)SCN</chem> |
| 1416 | <chem>CC(c1ccc(cc1)C)C</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(N)cc1)C2CCCC2C(=O)SCN</chem> |
| 1417 | <chem>CC1=C(C=C1)C(C)C</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(N)cc1)C2CCCC2C(=O)SCN</chem> |
| 1418 | <chem>CCc1ccc(cc1)C</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(N)cc1)C2CCCC2C(=O)SCN</chem> |
| 1419 | <chem>CCc1ccc(cc1)C</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(S)cc1)C2CCCC2C(=O)CH3</chem> |

152

Table 1.130

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 \text{---} (CH_2)_j \text{---} \end{array}$ | k | m | n | chirality | R ³ | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q \text{---} G \text{---} R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|----------------|---|
| 1420 | <chem>CC(c1ccc(cc1)C)C</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)N</chem> |
| 1421 | <chem>C=C1C(C)=C(OCC2=CC=C(C=C2)C)C1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)N</chem> |
| 1422 | <chem>CC(c1ccc(cc1)C)C</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)N</chem> |
| 1423 | <chem>CC(c1ccc(cc1)C)C</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)C(c1ccccc1)C=O</chem> |
| 1424 | <chem>CC(c1ccc(cc1)C)C</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)C(c1ccccc1)C=O</chem> |
| 1425 | <chem>C=C1C(C)=C(OCC2=CC=C(C=C2)C)C1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)C(c1ccccc1)C=O</chem> |
| 1426 | <chem>CC(c1ccc(cc1)C)C</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)C(c1ccccc1)C=O</chem> |
| 1427 | <chem>CC(c1ccc(cc1)C)C</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)N3CCN(C)C3Br</chem> |
| 1428 | <chem>CC(c1ccc(cc1)C)C</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)N3CCN(C)C3Br</chem> |
| 1429 | <chem>CCOC(c1ccc(cc1)C)C</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)N2CC(Cl)C2</chem> |
| 1430 | <chem>CC1=CC=C2C=C1OC2</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)N2CC(Cl)C2</chem> |

153

Table 1.131

| Compd. No. | R^1 $\text{R}^2\text{C}(\text{CH}_2)_l$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{R}^4)(\text{CH}_2)_q\text{G-R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1431 | $\text{H}_3\text{CCH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1432 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1433 | $\text{H}_3\text{CCH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1434 | $\text{H}_3\text{CCH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1435 | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1436 | $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1437 | $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1438 | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1439 | $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1440 | $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1441 | $\text{H}_3\text{CS}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |

154

Table 1.132

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | R^4 R^5 | $-(\text{CH}_2)_p^- (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|--|---------------------|---|---|---|-----------|-------|----------------|--|
| 1442 | H_3CCH_2- | | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1443 | $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-$ | | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1444 | $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ | | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1445 | H_3CCH_2- | | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1446 | $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-$ | | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1447 | $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ | | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1448 | $\text{H}_3\text{CS}-$ | | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1449 | H_3CCH_2- | | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1450 | $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-$ | | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1451 | $(\text{H}_3\text{CCH}_2)_2\text{N}-$ | | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1452 | $\text{H}_3\text{CO}-$ | | 2 | 2 | 1 | - | H | | |

155

Table 1.133

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-(CH_2)_j- \end{array}$ | k | m | n | chirality | R ³ | $-(CH_2)_p-\begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array}- (CH_2)_q-G-R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|----------------|---|
| 1453 | $H_3C(CH_2)_2O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 1454 | $H_3C\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 1455 | $\begin{array}{c} H_3CO \\ \\ HO-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2- \end{array}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 1456 | $\begin{array}{c} O \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2- \end{array}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |
| 1457 | $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}-\text{NH}_2$ |
| 1458 | $\begin{array}{c} H_3CO \\ \\ HO-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2- \end{array}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}-\text{NH}_2$ |
| 1459 | $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}-\text{NH}_2$ |
| 1460 | $\begin{array}{c} H_3CO \\ \\ HO-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2- \end{array}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}-\text{NH}_2$ |
| 1461 | $\begin{array}{c} H_3CO \\ \\ HO-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2- \end{array}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}-\text{OC}_6\text{H}_4-\text{OH}$ |
| 1462 | $\begin{array}{c} H_3CO \\ \\ HO-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2- \end{array}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}-\text{OC}_6\text{H}_4-\text{OH}$ |
| 1463 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 1 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$ |

156

Table 1.134

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1464 | | CH_2^- | 2 | 1 | 1 | - | H | |
| 1465 | | CH_2^- | 2 | 1 | 1 | - | H | |
| 1466 | | CH_2^- | 2 | 1 | 1 | - | H | |
| 1467 | | CH_2^- | 2 | 1 | 1 | - | H | |
| 1468 | | CH_2^- | 2 | 1 | 1 | - | H | |
| 1469 | | CH_2^- | 2 | 1 | 1 | - | H | |
| 1470 | | CH_2^- | 2 | 1 | 1 | - | H | |
| 1471 | | CH_2^- | 2 | 1 | 1 | - | H | |
| 1472 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1473 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1474 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |

157

Table 1.135

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-(CH_2)_j \end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q G-R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1475 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1476 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1477 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1478 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1479 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1480 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1481 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1482 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1483 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1484 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1485 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

158

Table 1.136

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ $\overset{R^4}{ }$ $\overset{R^5}{ }$ $(CH_2)_q-G-R^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|--|
| 1486 | $H_3C-\text{phenyl}-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3)-\text{H}_2\text{N}-$ |
| 1487 | $H_3C-\text{phenyl}-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2-\text{H}_2\text{N}-\text{Cl})-$ |
| 1488 | $H_3C-\text{phenyl}-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_3\text{H}_5)-$ |
| 1489 | $H_3C-\text{phenyl}-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_4\text{H}_4)-$ |
| 1490 | $H_3C-\text{phenyl}-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3)-$ |
| 1491 | $H_3C-\text{phenyl}-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{NH}_2}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_3\text{H}_5)-$ |
| 1492 | $H_3C-\text{phenyl}-CH_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2)-$ |
| 1493 | $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_5-\text{CH}_3$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_3\text{H}_5-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl})-$ |
| 1494 | $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_5-\text{CH}_3$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_3\text{H}_5-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_3\text{H}_5)-$ |
| 1495 | $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_5-\text{CH}_3$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3-\text{CH}_3)-$ |
| 1496 | $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_5-\text{CH}_3$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_5)-$ |

159

Table 1.137

| Compd. No. | R^1 R^2-CH_2- | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array} \text{R}^5 (\text{CH}_2)_q \text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------------|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1497 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1498 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1499 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1500 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1501 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1502 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1503 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1504 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1505 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1506 | | 2 | 1 | 1 | - | H | |
| 1507 | | 2 | 1 | 1 | - | H | |

160

Table 1.138

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{matrix} \text{R}^4 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{matrix} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|--|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1508 | | CH_2- | 2 | 1 | 1 | - | H | |
| 1509 | | CH_2- | 2 | 1 | 1 | - | H | |
| 1510 | | CH_2- | 2 | 1 | 1 | - | H | |
| 1511 | | CH_2- | 2 | 1 | 1 | - | H | |
| 1512 | | CH_2- | 2 | 1 | 1 | - | H | |
| 1513 | | CH_2- | 2 | 1 | 1 | - | H | |
| 1514 | $(\text{H}_3\text{CCH}_2)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1515 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1516 | $(\text{H}_3\text{CCH}_2)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1517 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1518 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |

161

Table 1.139

| Compd. No. | R^1 $\text{R}^2 \text{---} (\text{CH}_2)_k \text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{---} \text{C}(\text{H}) \text{---} \\ \\ \text{O} \end{array} (\text{CH}_2)_q \text{---} \text{G} \text{---} \text{R}^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 1519 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1520 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1521 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1522 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1523 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1524 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1525 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1526 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1527 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1528 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1529 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

1 6 2

Table 1.140

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_i^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1530 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1531 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1532 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1533 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1534 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1535 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1536 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1537 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1538 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1539 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1540 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

163

Table 1.141

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_k$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \text{C}(\text{R}^4)(\text{CH}_2)_q \text{G-R}^6$ |
|---------------|---|-------------------|------------|------------|------------|-----------|--------------|---|
| 1541 | <chem>H3CO-c1ccc(cc1)Cc2ccccc2</chem> | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(F)cc1)C(F)F</chem> |
| 1542 | <chem>O=C1OC(O)=CC=C1Cc2ccccc2</chem> | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(F)cc1)C(F)F</chem> |
| 1543 | <chem>H3COc1ccc(cc1)Cc2ccccc2</chem> | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(F)cc1)C(F)F</chem> |
| 1544 | <chem>H3COc1ccc(cc1)Cc2ccc(O)cc2</chem> | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(F)cc1)C(F)F</chem> |
| 1545 | <chem>Clc1ccsc1Cc2ccccc2</chem> | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(F)cc1)C(F)F</chem> |
| 1546 | <chem>H3COc1c(F)c(F)c(Cc2ccccc2)c1</chem> | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(F)cc1)C(F)F</chem> |
| 1547 | <chem>H3COc1ccc(cc1)BrCc2cc(Br)cc2</chem> | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(F)cc1)C(F)F</chem> |
| 1548 | <chem>H3Cc1ccc(cc1)Cc2ccccc2</chem> | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)[C@H]1[C@H](C[C@H]1C)C)C(F)F</chem> |
| 1549 | <chem>H3Cc1ccc(cc1)Cc2ccccc2</chem> | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)C1(C)CC=C(C(C)C)C1)C(F)F</chem> |
| 1550 | <chem>H3Cc1ccc(cc1)Cc2ccccc2</chem> | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(cc1)N2C(=O)c3ccc(O)cc3)C(F)F</chem> |
| 1551 | <chem>H3Cc1ccc(cc1)Cc2ccccc2</chem> | CH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(C(=O)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2CCCC2O)C(F)F</chem> |

164

Table 1.142

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R_2-CH_2-(CH_2)_j- \end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p\begin{array}{c} R^4 \\ \\ R_5-C(CH_2)_q-G-R^6 \end{array}$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1552 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1ccccc1</chem> |
| 1553 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1c(Cl)oc2c1C=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C</chem> |
| 1554 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1ccccc1[C@H]2C[C@H]3[C@H]2[C@H]3C</chem> |
| 1555 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1c(C)nc(C)c(C)c1</chem> |
| 1556 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1c(C)oc2c1C=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C</chem> |
| 1557 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1c(C)sc2c1C=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C</chem> |
| 1558 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1c(C)nc2c1C=NC3=C2C=C(C=C3)C</chem> |
| 1559 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1c(C)nc2c1C=CC(C(C)=O)N=C2</chem> |
| 1560 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1ccc2c(c1)NOc3ccccc32</chem> |
| 1561 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1c(C)cc(C(C)(C)C)c(C(C)(C)C)c1</chem> |
| 1562 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-NHC(=O)c1ccc2c(c1)[N+](=O)[O-]C=O</chem> |

165

Table 1.143

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(\text{CH}_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 1563 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1564 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1565 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1566 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1567 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1568 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1569 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1570 | $\text{H}_3\text{CS}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1571 | $\text{H}_3\text{CS}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1572 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1573 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

166

Table 1.144

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{I}}} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 1574 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1575 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1576 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1577 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1578 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1579 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1580 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1581 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1582 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1583 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1584 | | $(\text{CH}_2)_l^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |

167

Table 1.145

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 1585 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1586 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1587 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1588 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1589 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1590 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1591 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1592 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1593 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1594 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1595 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |

168

Table 1.146

| Compd. No. | R_1 R_2 | $(CH_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p^{\frac{R^4}{R_5}}(CH_2)_q^-G-R^6$ |
|---------------|----------------|--------------|---|---|---|-----------|-------|--|
| 1596 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1597 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1598 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1599 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1600 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1601 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1602 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1603 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1604 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1605 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1606 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

169

Table 1.147

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1607 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1608 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1609 | | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1610 | | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1611 | | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1612 | | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1613 | | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1614 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1615 | | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1616 | | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1617 | | CH_2^- | 2 | 2 | 1 | - | H | |

170

Table 1.148

| Compd. No. | R^1 $\text{R}^2\text{---}(CH_2)_j\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{I}}}(CH_2)_q\text{---G---R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1618 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1619 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1620 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1621 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1622 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1623 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1624 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1625 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1626 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1627 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1628 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

171

Table 1.149

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 \text{---} (CH_2)_j \text{---} \end{array}$ | k | m | n | chirality | R ³ | $-(CH_2)_p \text{---} \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \text{---} (CH_2)_q \text{---} G \text{---} R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|----------------|---|
| 1629 | <chem>H3CS-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem> |
| 1630 | <chem>H3C-c1ccoc1CH2-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem> |
| 1631 | <chem>H2NCH2-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem> |
| 1632 | <chem>CF3-c1cc(Cl)cc(C)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem> |
| 1633 | <chem>H3CS-c1cc(C#N)cc(C)c1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem> |
| 1634 | <chem>(H3C)2CH-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem> |
| 1635 | <chem>H3C-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccccc1C(C)(C)C</chem> |
| 1636 | <chem>H3C-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)C(C)(C)C</chem> |
| 1637 | <chem>CC1=C(O)C=C(C)C1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)CC(C)C</chem> |
| 1638 | <chem>CC1=C(O)C=C(C)C1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)OC(C)C</chem> |
| 1639 | <chem>CC1=C(O)C=C(C)C1</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)NHC(=O)OC</chem> |

172

Table 1.150

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(CH_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q \end{array}$ | G-R ⁶ |
|---------------|-----------------------------|--------------|---|---|---|-----------|-------|-------------|--|------------------|
| 1640 | | - $(CH_2)_j$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q \end{array}$ | |
| 1641 | | - $(CH_2)_j$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q \end{array}$ | |
| 1642 | | - $(CH_2)_j$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q \end{array}$ | |
| 1643 | | - $(CH_2)_j$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q \end{array}$ | |
| 1644 | | - $(CH_2)_j$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q \end{array}$ | |
| 1645 | | - $(CH_2)_j$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q \end{array}$ | |
| 1646 | | - $(CH_2)_j$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q \end{array}$ | |
| 1647 | $H_3C(CH_2)_3-C_6H_4-CH_2-$ | - | 2 | 2 | 1 | - | H | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q \end{array}$ | |
| 1648 | $H_3C(CH_2)_3-C_6H_4-CH_2-$ | - | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q \end{array}$ | |
| 1649 | $H_3C(CH_2)_2-C_6H_4-CH_2-$ | - | 2 | 2 | 1 | - | H | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q \end{array}$ | |
| 1650 | $H_3C(CH_2)_2-C_6H_4-CH_2-$ | - | 1 | 2 | 0 | R | H | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q \end{array}$ | |

173

Table 1.151

| Compd. No. | R^1 $\begin{array}{c} R^2 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\end{array} G-R^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|--|
| 1651 | $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1652 | $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1653 | $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1654 | $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1655 | $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1656 | $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1657 | $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1658 | $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1659 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1660 | $\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1661 | $\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |

174

Table 1.152

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|--|--|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 1662 | $\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | $\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1663 | $\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | $\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1664 | $\text{H}_3\text{CS}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | $\text{H}_3\text{CS}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1665 | $\text{H}_3\text{CS}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | $\text{H}_3\text{CS}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1666 | $\text{H}_3\text{CS}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | $\text{H}_3\text{CS}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1667 | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1668 | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1669 | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1670 | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1671 | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1672 | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |

175

Table 1.153

| Compd. No. | R^1 $\text{R}^2\text{---}(CH_2)_j\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}(CH_2)_q\text{---G---R}^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1673 | $\text{H}_3\text{CCH}_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---}\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl}, \text{Br})\text{---}$ |
| 1674 | $\text{F---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---}\text{C}_6\text{H}_3(\text{Br}, \text{O})\text{---}$ |
| 1675 | $\text{F---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---}\text{C}_6\text{H}_3(\text{F}, \text{H}_2\text{N})\text{---}$ |
| 1676 | $\text{F---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---}\text{C}_6\text{H}_3(\text{H}_2\text{N}, \text{F})\text{---}$ |
| 1677 | $\text{F---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---}\text{C}_6\text{H}_3(\text{H}_2\text{N}, \text{Br})\text{---}$ |
| 1678 | $\text{F---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---}\text{C}_6\text{H}_3(\text{H}_2\text{N}, \text{I})\text{---}$ |
| 1679 | $\text{F---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---}\text{C}_6\text{H}_3(\text{H}_2\text{N}, \text{Cl})\text{---}$ |
| 1680 | $\text{F---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---}\text{C}_6\text{H}_3(\text{H}_2\text{N}, \text{OCF}_3)\text{---}$ |
| 1681 | $\text{F---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---}\text{C}_6\text{H}_3(\text{H}_2\text{N}, \text{CF}_3)\text{---}$ |
| 1682 | $\text{F---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---}\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl}, \text{Br})\text{---}$ |
| 1683 | $\text{C}_6\text{H}_5\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---C}_6\text{H}_4\text{---CH}_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---N}(\text{H})\text{---C}(=\text{O})\text{---}\text{C}_6\text{H}_3(\text{Br}, \text{O})\text{---Br}$ |

176

Table 1.154

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q \text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------|--------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1684 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1685 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1686 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1687 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1688 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1689 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1690 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1691 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1692 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1693 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1694 | | $(\text{CH}_2)_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |

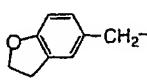
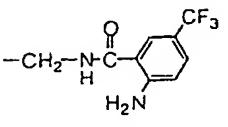
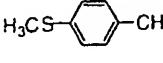
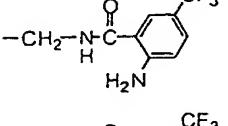
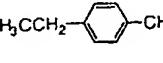
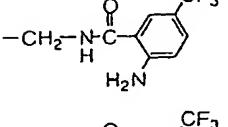
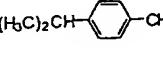
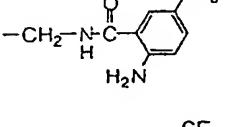
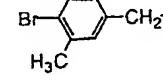
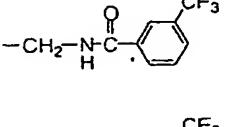
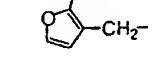
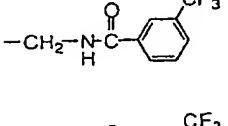
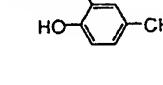
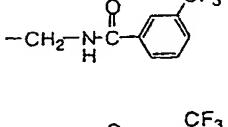
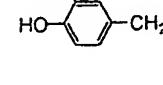
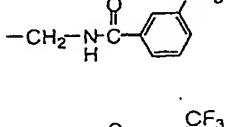
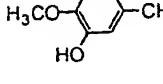
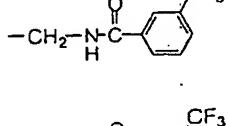
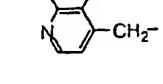
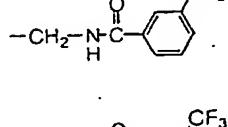
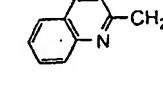
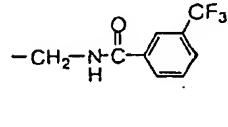
177

Table 1.155

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \diagup \\ R^2 \end{array} - (CH_2)_j -$ | k | m | n | chirality | R ^a | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q G - R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|----------------|---|
| 1695 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1696 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1697 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1698 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1699 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1700 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1701 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1702 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1703 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1704 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1705 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

178

Table 1.156

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(\text{CH}_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1706 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1707 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1708 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1709 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1710 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1711 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1712 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1713 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1714 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1715 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1716 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |

179

Table 1.157

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} \\ R^4 \\ \\ -(\text{CH}_2)_q \end{array} G-R^6$ |
|---------------|-----------------------|--------------------------|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1717 | | OCH_3 | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1718 | | CH_3 | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1719 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1720 | | OCH_3 | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1721 | | H_3CCH_2 | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1722 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1723 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1724 | | CH_3 | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1725 | | CH_3 | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1726 | | H_3CCH_2 | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1727 | | CH_2^- | 1 | 2 | 0 | R | H | |

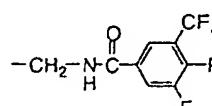
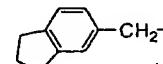
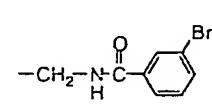
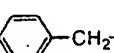
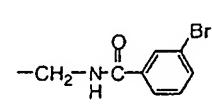
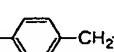
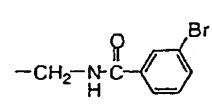
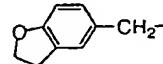
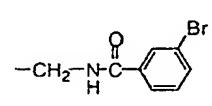
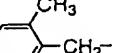
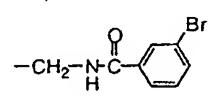
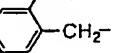
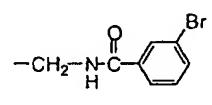
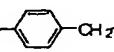
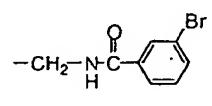
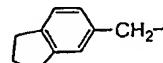
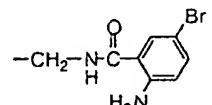
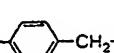
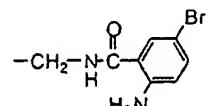
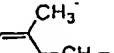
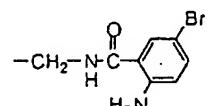
180

Table 1.158

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{matrix} \text{R}^4 \\ \\ \text{R}^5 \end{matrix} (\text{CH}_2)_q^- \text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1728 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1729 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1730 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1731 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1732 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1733 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1734 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1735 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1736 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1737 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1738 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

181

Table 1.159

| Compd. No. | R^1 R^2 - $\text{C}(\text{CH}_2)_l-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1739 | (H ₆ C) ₂ CH-  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1740 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1741 | H ₃ CS-  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1742 | H ₃ CCH ₂ -  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1743 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1744 | H ₃ C-  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1745 | H ₃ C-  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1746 | (H ₆ C) ₂ CH-  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1747 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1748 | H ₃ CCH ₂ -  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 1749 | H ₃ C-  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |

182

Table 1.160

| Compd. No. | R^1 $\begin{array}{c} \diagup \\ R^2 \end{array} \diagdown - (CH_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} \diagup \\ R^4 \\ \diagdown \end{array} (CH_2)_q^- G - R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1750 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1751 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1752 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1753 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1754 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1755 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1756 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1757 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1758 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1759 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1760 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

183

Table 1.161

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-\text{C}-(\text{CH}_2)_l-\end{array}$ | k | m | n | chirality | R ³ | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\substack{R^4 \\ \\ R^5}}{\text{C}}(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|----------------|--|
| 1761 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1762 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1763 | <chem>Cc1ccccc1CC-</chem> | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 1764 | <chem>Cc1ccccc1CC-</chem> | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 1765 | <chem>Cc1ccccc1CC-</chem> | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 1766 | <chem>Cc1ccccc1CC-</chem> | 2 | 2 | 0 | - | H | |
| 1767 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 3 | 1 | - | H | |
| 1768 | <chem>Cc1ccc(cc1)CC-</chem> | 1 | 3 | 1 | - | H | |
| 1769 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1770 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1771 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

184

Table 1.162

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(CH_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_p \text{---} C(R^5) \text{---} (CH_2)_q \text{---} G \text{---} R^6 \end{array}$ |
|---------------|----------------|------------|---|---|---|-----------|-------|-------------|--|
| 1772 | | $(CH_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1773 | | $(CH_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1774 | | $(CH_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1775 | | $(CH_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1776 | | $(CH_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1777 | | $(CH_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1778 | | $(CH_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1779 | | $(CH_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1780 | | $(CH_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1781 | | $(CH_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | |
| 1782 | | $(CH_2)_2$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | |

Table 1.163

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(\text{CH}_2)_i$ - | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}} (\text{CH}_2)_q \text{G-R}^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1783 | <chem>NCc1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem> |
| 1784 | <chem>c1ccccc1CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem> |
| 1785 | <chem>CH3(CH2)2c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem> |
| 1786 | <chem>c1ccc2c(c1)OCOC2CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem> |
| 1787 | <chem>CH3(CH2)2c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 1 | 2 | 0 | R | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem> |
| 1788 | <chem>CH3c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem> |
| 1789 | <chem>COc1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem> |
| 1790 | <chem>Clc1ccc(cc1)CH2-</chem> | 1 | 2 | 0 | S | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem> |
| 1791 | <chem>Ac-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 1 | 2 | 0 | S | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)OC(F)(F)F</chem> |
| 1792 | <chem>CH3c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)F</chem> |
| 1793 | <chem>Clc1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1ccc(cc1)F</chem> |

186

Table 1.164

| Compd. No. | R_1 R_2 | $(CH_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p R_4$ R_5 $(CH_2)_q G-R^6$ |
|---------------|---|--------------|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1794 | <chem>H3C-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{F}_3\text{NH}_2$ |
| 1795 | <chem>O=C1CC=CC=C1</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{F}_3\text{NH}_2$ |
| 1796 | <chem>Brc1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{F}_3\text{NH}_2$ |
| 1797 | <chem>Oc1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{F}_3\text{NH}_2$ |
| 1798 | <chem>Oc1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{F}_3\text{NH}_2$ |
| 1799 | <chem>H2C=CH-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{F}_3\text{NH}_2$ |
| 1800 | <chem>N#Cc1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{F}_3\text{NH}_2$ |
| 1801 | <chem>c1ccccc1CH2-</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{F}_3\text{NH}_2$ |
| 1802 | <chem>OCC(O)C(C)C(O)c1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_1^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{F}_3\text{CF}_3$ |
| 1803 | <chem>CC(C)c1ccc(cc1)CH2-</chem> | $(CH_2)_1^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{F}_3\text{CF}_3$ |
| 1804 | <chem>CC(C)C(c1ccc(cc1)CH2)C</chem> | $(CH_2)_2^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{F}_3\text{NH}_2$ |

187

Table 1.165

| Compd. No. | R^1 $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ -CH_2- \end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_p-C(R^5)-CH_2-q-G-R^6 \\ \\ R^5 \end{array}$ |
|---------------|--|-----|-----|-----|-----------|-------|--|
| 1805 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1806 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1807 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1808 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1809 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1810 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1811 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1812 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1813 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1814 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1815 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

1 8 8

Table 1.166

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ \text{C}-\text{R}^5 \\ \\ \text{C}-\text{G}-\text{R}^6 \end{array}$ |
|---------------|--|--------------------------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 1816 | $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SCF}_3$ |
| 1817 | $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SCF}_3$ |
| 1818 | $\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCCHF}_2$ |
| 1819 | $\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCCHF}_2$ |
| 1820 | $\text{H}_3\text{CO}-\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCCHF}_2$ |
| 1821 | $\text{H}_3\text{CO}-\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCCHF}_2$ |
| 1822 | $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCCHF}_2$ |
| 1823 | $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCCHF}_2$ |
| 1824 | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCCHF}_2$ |
| 1825 | $\text{H}_3\text{CS}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCCHF}_2$ |
| 1826 | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCCHF}_2$ |

189

Table 1.167

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 \text{---} (\text{CH}_2)_l \text{---} \end{array}$ | k | m | n | chirality | R ³ | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (\text{CH}_2)_q \text{---} G \text{---} R^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|----------------|---|
| 1827 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1828 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1829 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1830 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1831 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1832 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1833 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1834 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1835 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1836 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1837 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

190

Table 1.168

| Compd. No. | R_1^1 R_2^1 | $(CH_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p^{\text{R}^4}$ R^5 | $-(CH_2)_q^- G - R^6$ |
|---------------|--------------------|--------------|---|---|---|-----------|-------|--|-----------------------|
| 1838 | H_3CS- | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1839 | H_3CCH_2- | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1840 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1841 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1842 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1843 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1844 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1845 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1846 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1847 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |
| 1848 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | | |

Table 1.169

191

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p-$ $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -C-R^5 \end{array}$ $(CH_2)_q-G-R^6$ |
|---------------|------------------------------|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1849 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1850 | H_3CCH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1851 | H_3C- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1852 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1853 | H_3CO- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1854 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1855 | H_3CCH_2- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1856 | H_3C- | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1857 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1858 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1859 | H_3CO- | 1 | 2 | 0 | R | H | |

Table 1.170

192

| Compd. No. | R^1 $\text{---} R^2 \text{---} (\text{CH}_2)_j \text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \text{---} \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_q \text{---} G \text{---} R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1860 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1861 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1862 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1863 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1864 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1865 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1866 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1867 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1868 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1869 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1870 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

193

Table 1.171

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p^- \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array} (\text{CH}_2)_q^- \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|------------------------------|---|---|---|---|-----------|--------------|--|
| 1871 | | $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1872 | | $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1873 | | $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1874 | | $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{O})-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1875 | | $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1876 | | $\text{H}_3\text{CS}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1877 | | $\text{H}_3\text{CCH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1878 | | $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{O})-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1879 | | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1880 | | $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1881 | | $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |

194

Table 1.172

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(CH_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p^R^4$ R^5 | $(CH_2)_q^-G-R^6$ |
|---------------|----------------|----------------------------|---|---|---|-----------|-------|--------------------------|-----------------------------------|
| 1882 | | $Br-C_6H_4-CH_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-CH_2-N(H)-C(=O)-C_6H_4-N_2NO_2$ |
| 1883 | | $H_3CO-C_6H_4-CH_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-CH_2-N(H)-C(=O)-C_6H_4-N_2NO_2$ |
| 1884 | | $H_3CO-C_6H_3(OH)-CH_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-CH_2-N(H)-C(=O)-C_6H_4-N_2NO_2$ |
| 1885 | | $H_3CO-C_6H_4(OH)-CH_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-CH_2-N(H)-C(=O)-C_6H_4-N_2NO_2$ |
| 1886 | | $HO-C_6H_4-CH_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-CH_2-N(H)-C(=O)-C_6H_4-N_2NO_2$ |
| 1887 | | $O-C_6H_4-CH_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-CH_2-N(H)-C(=O)-C_6H_4-N_2NO_2$ |
| 1888 | | $C_6H_4-CH_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-CH_2-N(H)-C(=O)-C_6H_4-N_2NO_2$ |
| 1889 | | $H_3CS-C_6H_4-CH_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-CH_2-N(H)-C(=O)-C_6H_4-N_2NO_2$ |
| 1890 | | $H_3CCH_2-C_6H_4-CH_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-CH_2-N(H)-C(=O)-C_6H_4-N_2NO_2$ |
| 1891 | | $O-C_6H_4-CH_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-CH_2-N(H)-C(=O)-C_6H_4-N_2NO_2$ |
| 1892 | | $H_3C-C_6H_3(CH_3)-CH_2^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-CH_2-N(H)-C(=O)-C_6H_4-N_2NO_2$ |

195

Table 1.173

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-\text{C}(\text{CH}_2)_j-\end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\overset{R^4}{ }}{\underset{R^5}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|--|
| 1893 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1894 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1895 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1896 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1897 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1898 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1899 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1900 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1901 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1902 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 1903 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

Table 1.174

196

| Compd. No. | R^1 R^2-CH_2- | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array} (\text{CH}_2)_q \text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1904 | $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCF}_3)_2-\text{NH}_2$ |
| 1905 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCF}_3)_2-\text{NH}_2$ |
| 1906 | $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCF}_3)_2-\text{NH}_2$ |
| 1907 | $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCF}_3)_2-\text{NH}_2$ |
| 1908 | $\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCF}_3)_2-\text{NH}_2$ |
| 1909 | $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCF}_3)_2-\text{NH}_2$ |
| 1910 | $\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCF}_3)_2-\text{NH}_2$ |
| 1911 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCF}_3)_2-\text{NH}_2$ |
| 1912 | $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCF}_3)_2-\text{NH}_2$ |
| 1913 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCF}_3)_2-\text{NH}_2$ |
| 1914 | $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}^{\text{H}}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCF}_3)_2-\text{NH}_2$ |

Table 1.175

197

| Compd. No. | R^1 $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ -CH_2- \end{array}$ | R^2 $\begin{array}{c} H_3CCCH_2O \\ \\ HO-C_6H_3-CH_2- \end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q G-R^6$ |
|---------------|--|--|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1915 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3-\text{OCF}_3$ |
| 1916 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3-\text{OCF}_3$ |
| 1917 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3-\text{OCF}_3$ |
| 1918 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3-\text{OCF}_3$ |
| 1919 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CF}_3$ |
| 1920 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3-\text{F}$ |
| 1921 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3-\text{OCF}_3$ |
| 1922 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3-\text{OCF}_3$ |
| 1923 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3-\text{SCF}_3$ |
| 1924 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3-\text{SCF}_3$ |
| 1925 | | | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3-\text{SCF}_3$ |

198

Table 1.176

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p-$ $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q-G-R^6 \end{array}$ |
|---------------|------------------------------|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1926 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1927 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1928 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1929 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1930 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1931 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1932 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1933 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1934 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1935 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1936 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

199

Table 1.177

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 \text{---} (CH_2)_j \text{---} \end{array}$ | k | m | n | chirality | R ³ | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q \text{---} G \text{---} R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|----------------|--|
| 1937 | $(CH_3)_2\text{CH---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}CH_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{SCF}_3$ |
| 1938 | $\text{Br---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}CH_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{CH}_3$ |
| 1939 | $\text{H}_3\text{CO---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}CH_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{CH}_3$ |
| 1940 | $\text{F---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}CH_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{CH}_3$ |
| 1941 | $\text{F---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---} \begin{array}{c} \text{F} \\ \\ \text{CH}_2\text{---} \end{array}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{CH}_3$ |
| 1942 | $\text{HO---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}CH_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{CH}_3$ |
| 1943 | $\text{O---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}CH_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{CH}_3$ |
| 1944 | $\text{C}_6\text{H}_4\text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{CH}_3$ |
| 1945 | $\text{H}_3\text{CS---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}CH_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{CH}_3$ |
| 1946 | $\text{H}_3\text{CCH}_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}CH_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{CH}_3$ |
| 1947 | $\text{O---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}CH_2\text{---}$ | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2\text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H} \end{array} \text{C} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \text{CH}_3$ |

Table 1.178

200

| Compd. No. | R^1 $R^2-(CH_2)_l-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ -C(=O)- \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q-G-R^6$ |
|---------------|--------------------------|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1948 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1949 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1950 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1951 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1952 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1953 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1954 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1955 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1956 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1957 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1958 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

201

Table 1.179

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2 \text{---} (CH_2)_l \text{---} \end{array}$ | k | m | n | chirality | R ³ | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q \text{---} G \text{---} R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|----------------|---|
| 1959 | <chem>H3CS-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(F)cc(Br)</chem> |
| 1960 | <chem>H3CCH2-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(F)cc(Br)</chem> |
| 1961 | <chem>c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(F)cc(Br)</chem> |
| 1962 | <chem>H3C-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(F)cc(Br)</chem> |
| 1963 | <chem>H3C-c1ccc(cc1)CH2-c2ccccc2</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(F)cc(Br)</chem> |
| 1964 | <chem>O2N-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(F)cc(Br)</chem> |
| 1965 | <chem>H3C-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(F)cc(Br)</chem> |
| 1966 | <chem>(CH3)2CH-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(F)cc(Br)</chem> |
| 1967 | <chem>Br-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(F)cc(NH2)</chem> |
| 1968 | <chem>H3CO-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(F)cc(NH2)</chem> |
| 1969 | <chem>HO-c1ccc(cc1)CH2-</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-NH-C(=O)c1ccc(F)cc(NH2)</chem> |

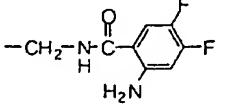
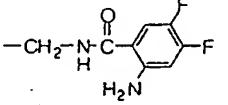
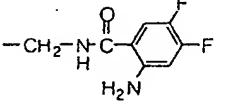
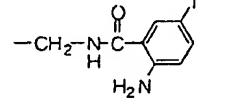
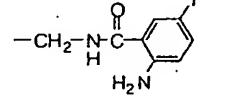
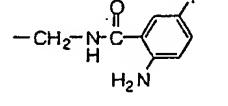
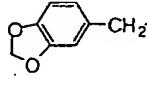
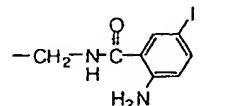
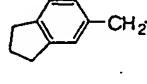
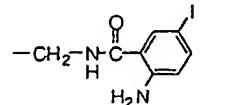
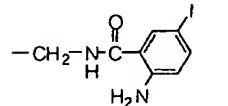
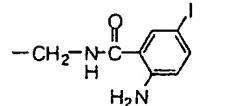
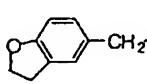
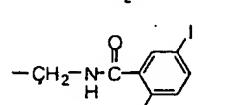
202

Table 1.180

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q-G-R^6 \end{array}$ |
|---------------|------------------------------|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1970 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1971 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1972 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1973 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1974 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1975 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1976 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1977 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1978 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1979 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 1980 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

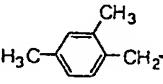
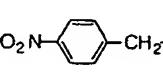
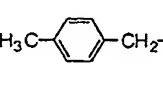
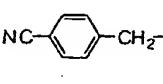
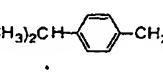
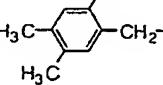
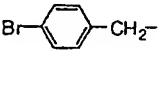
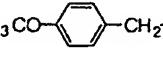
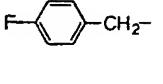
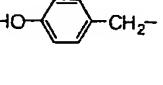
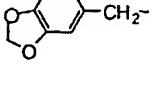
203

Table 1.181

| Compd. No. | R^1 R^2 | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ R^4 R^5 $(CH_2)_q$ G-R ⁶ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1981 | O ₂ N-  | 2 | 2 | 1 | - | H | -CH ₂ -N(H)-C(=O)-  |
| 1982 | N≡-  | 2 | 2 | 1 | - | H | -CH ₂ -N(H)-C(=O)-  |
| 1983 | (CH ₃) ₂ C-  | 2 | 2 | 1 | - | H | -CH ₂ -N(H)-C(=O)-  |
| 1984 | Br-  | 2 | 2 | 1 | - | H | -CH ₂ -N(H)-C(=O)-  |
| 1985 | H ₃ CO-  | 2 | 2 | 1 | - | H | -CH ₂ -N(H)-C(=O)-  |
| 1986 | HO-  | 2 | 2 | 1 | - | H | -CH ₂ -N(H)-C(=O)-  |
| 1987 |  | 2 | 2 | 1 | - | H | -CH ₂ -N(H)-C(=O)-  |
| 1988 |  | 2 | 2 | 1 | - | H | -CH ₂ -N(H)-C(=O)-  |
| 1989 | H ₃ CS-  | 2 | 2 | 1 | - | H | -CH ₂ -N(H)-C(=O)-  |
| 1990 | H ₃ CCH ₂ -  | 2 | 2 | 1 | - | H | -CH ₂ -N(H)-C(=O)-  |
| 1991 |  | 2 | 2 | 1 | - | H | -CH ₂ -N(H)-C(=O)-  |

204

Table 1.182

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ - $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -C(H)-C(H)- \\ \\ R^5 \end{array}$ - $(CH_2)_q$ -G-R ⁶ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 1992 | H_3C -  | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(H)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})(\text{H}_2\text{N})-\text{CH}_2-$ |
| 1993 | $O_2\text{N}-$  | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(H)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})(\text{H}_2\text{N})-\text{CH}_2-$ |
| 1994 | H_3C -  | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(H)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})(\text{H}_2\text{N})-\text{CH}_2-$ |
| 1995 | $\text{NC}-$  | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(H)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})(\text{H}_2\text{N})-\text{CH}_2-$ |
| 1996 | $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$  | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(H)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})(\text{H}_2\text{N})-\text{CH}_2-$ |
| 1997 | H_3C -  | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(H)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{I})(\text{H}_2\text{N})-\text{CH}_2-$ |
| 1998 | $\text{Br}-$  | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(H)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{CH}_2-$ |
| 1999 | $H_3\text{CO}-$  | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(H)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{CH}_2-$ |
| 2000 | $\text{F}-$  | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(H)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{CH}_2-$ |
| 2001 | $\text{HO}-$  | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(H)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{CH}_2-$ |
| 2002 |  | 2 | 2 | 1 | - | H | $-\text{CH}_2-\text{N}(H)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{CH}_2-$ |

205

Table 1.183

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array}$ $(CH_2)_q-G-R^6$ |
|---------------|------------------------------|---|---|---|-----------|-------|--|
| 2003 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2004 | H_3CS- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2005 | H_3CCH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2006 | H_3C- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2007 | O_2N- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2008 | H_3C- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2009 | $N≡C-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2010 | $(CH_3)_2CH-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2011 | H_3C- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2012 | $Br-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2013 | H_3CO- | 2 | 2 | 1 | - | H | |

2 0 6

Table 1.184

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p R^4$ R^5 - $(CH_2)_q G-R^6$ |
|---------------|--------------------------------|---|---|---|-----------|-------|--|
| 2014 | <chem>Oc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1cc(Cl)cc(Br)cc1</chem> |
| 2015 | <chem>Oc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1cc(Cl)cc(Br)cc1</chem> |
| 2016 | <chem>c1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1cc(Cl)cc(Br)cc1</chem> |
| 2017 | <chem>CS(=O)c1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1cc(Cl)cc(Br)cc1</chem> |
| 2018 | <chem>CC(=O)c1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1cc(Cl)cc(Br)cc1</chem> |
| 2019 | <chem>Oc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1cc(Cl)cc(Br)cc1</chem> |
| 2020 | <chem>Cc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1cc(Cl)cc(Br)cc1</chem> |
| 2021 | <chem>N#Cc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1cc(Cl)cc(Br)cc1</chem> |
| 2022 | <chem>Cc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1cc(Cl)cc(Br)cc1</chem> |
| 2023 | <chem>N#Cc1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1cc(Cl)cc(Br)cc1</chem> |
| 2024 | <chem>CC(=O)c1ccc(CC)c1</chem> | 2 | 2 | 1 | - | H | <chem>-CH2-N(H)C(=O)c1cc(Cl)cc(Br)cc1</chem> |

207

Table 1.185

| Compd. No. | R^1 $\begin{array}{c} R^2 \\ \diagdown \\ \diagup \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ \text{C}-\text{G}-\text{R}^6 \\ \\ \text{H} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{R}^5 \end{array}$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 2025 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2026 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2027 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2028 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2029 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2030 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2031 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2032 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2033 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2034 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2035 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

Table 1.186

208

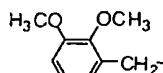
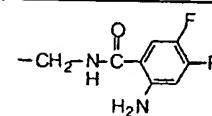
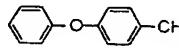
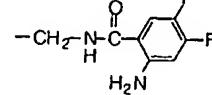
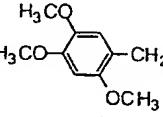
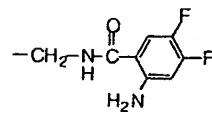
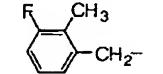
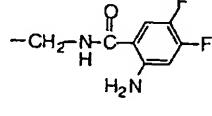
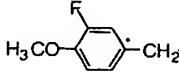
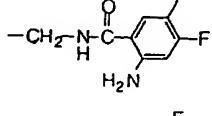
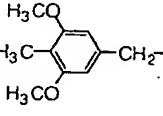
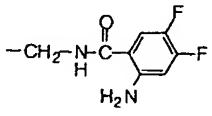
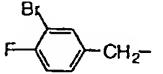
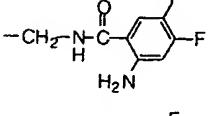
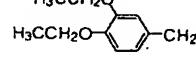
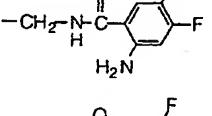
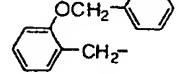
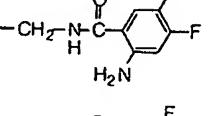
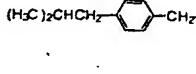
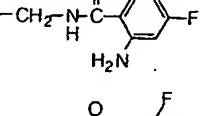
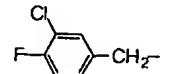
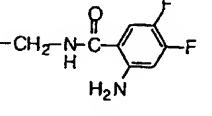
| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q G-R^6 \\ \\ R^5 \end{array}$ |
|---------------|------------------------------|---|---|---|-----------|-------|---|
| 2036 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2037 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2038 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2039 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2040 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2041 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2042 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2043 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2044 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2045 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2046 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

Table 1.187

| Compd. No. | R^1 R^2 | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p(CH_2)_qG-R^6$ |
|---------------|----------------|---|---|---|-----------|-------|--------------------------|
| 2047 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2048 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2049 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2050 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2051 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2052 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2053 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2054 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2055 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2056 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2057 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

210

Table 1.188

| Compd. No. | R_1^1 R_2^1 | $(CH_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p^R_5^R_4^R_5^R_6^G-R^6$ |
|---------------|---|--------------|-----|-----|---|-----------|-------|---|
| 2058 |  | 2 | 2 | 1 | - | | H |  |
| 2059 |  | 2 | 2 | 1 | - | | H |  |
| 2060 |  | 2 | 2 | 1 | - | | H |  |
| 2061 |  | 2 | 2 | 1 | - | | H |  |
| 2062 |  | 2 | 2 | 1 | - | | H |  |
| 2063 |  | 2 | 2 | 1 | - | | H |  |
| 2064 |  | 2 | 2 | 1 | - | | H |  |
| 2065 |  | 2 | 2 | 1 | - | | H |  |
| 2066 |  | 2 | 2 | 1 | - | | H |  |
| 2067 |  | 2 | 2 | 1 | - | | H |  |
| 2068 |  | 2 | 2 | 1 | - | | H |  |

2 1 1

Table 1.189

| Compd. No. | R^1 R^2 | (CH ₂) _j | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ | $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -C(=O)-C_6H_3(F, F)-N(H)-C_6H_3(F, F)- \\ \\ H \end{array}$ | $(CH_2)_q$ | G-R ⁶ |
|---------------|----------------|---------------------------------|---|---|---|-----------|-------|-------------|---|------------|------------------|
| 2069 | | 2 | 2 | 1 | - | - | H | $-(CH_2)_p$ | | $(CH_2)_q$ | G-R ⁶ |
| 2070 | | 2 | 2 | 1 | - | - | H | $-(CH_2)_p$ | | $(CH_2)_q$ | G-R ⁶ |
| 2071 | | 2 | 2 | 1 | - | - | H | $-(CH_2)_p$ | | $(CH_2)_q$ | G-R ⁶ |
| 2072 | $(H_3C)_2CHO-$ | 2 | 2 | 1 | - | - | H | $-(CH_2)_p$ | | $(CH_2)_q$ | G-R ⁶ |
| 2073 | | 2 | 2 | 1 | - | - | H | $-(CH_2)_p$ | | $(CH_2)_q$ | G-R ⁶ |
| 2074 | | 2 | 2 | 1 | - | - | H | $-(CH_2)_p$ | | $(CH_2)_q$ | G-R ⁶ |
| 2075 | | 2 | 2 | 1 | - | - | H | $-(CH_2)_p$ | | $(CH_2)_q$ | G-R ⁶ |
| 2076 | | 2 | 2 | 1 | - | - | H | $-(CH_2)_p$ | | $(CH_2)_q$ | G-R ⁶ |
| 2077 | | 2 | 2 | 1 | - | - | H | $-(CH_2)_p$ | | $(CH_2)_q$ | G-R ⁶ |
| 2078 | | 2 | 2 | 1 | - | - | H | $-(CH_2)_p$ | | $(CH_2)_q$ | G-R ⁶ |
| 2079 | | 2 | 2 | 1 | - | - | H | $-(CH_2)_p$ | | $(CH_2)_q$ | G-R ⁶ |

212

Table 1.190

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_k$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \text{C}(\text{R}^4)(\text{CH}_2)_q \text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------|-------------------|------------|------------|------------|-----------|--------------|---|
| 2080 | | | | 2 | 2 | 1 | - | |
| 2081 | | | | 2 | 2 | 1 | - | |
| 2082 | | | | 2 | 2 | 1 | - | |
| 2083 | | | | 1 | 2 | 0 | R | |
| 2084 | | | | 1 | 2 | 0 | R | |
| 2085 | | | | 1 | 2 | 0 | R | |
| 2086 | | | | 1 | 2 | 0 | R | |
| 2087 | | | | 1 | 2 | 0 | R | |
| 2088 | | | | 1 | 2 | 0 | R | |
| 2089 | | | | 1 | 2 | 0 | R | |
| 2090 | | | | 1 | 2 | 0 | R | |

213

Table 1.191

| Compd. No. | R^1 R^2 | (CH_2) _i | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p$ $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -C- \\ \\ R^5 \end{array}$ $(CH_2)_q-G-R^6$ |
|---------------|------------------------------|-------------------------|---|---|---|-----------|-------|---|
| 2091 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | - | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2092 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | - | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2093 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | - | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2094 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | - | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2095 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | - | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2096 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | - | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2097 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | - | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2098 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | - | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2099 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | - | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2100 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | - | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2101 | <chem>Clc1ccc(cc1)CCl</chem> | - | 2 | 2 | 1 | - | H | |

214

Table 1.192

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array} (\text{CH}_2)_q \text{G-R}^6$ |
|---------------|-----------------------|-------------------|---|---|---|-----------|-------|--|
| 2102 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | (R) |
| 2103 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | (S) R |
| 2104 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | (S) R |
| 2105 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2106 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2107 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2108 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2109 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2110 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2111 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2112 | | CH_2- | 2 | 2 | 1 | - | H | |

215

Table 1.193

| Compd. No. | R^1 R^2 | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q - G - R^6$ |
|---------------|----------------|---|---|---|-----------|-------|---|
| 2113 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2114 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2115 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2116 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2117 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2118 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2119 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2120 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2121 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2122 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2123 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

216

Table 1.194

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p$ $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{R}^5 \end{array}$ $(\text{CH}_2)_q$ | $G-\text{R}^6$ |
|---------------|-----------------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|---|
| 2124 | | $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)-\text{NH}_2$ |
| 2125 | | $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{NH}_2$ |
| 2126 | | $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{NH}_2$ |
| 2127 | | $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2)-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2)-\text{NH}_2$ |
| 2128 | | $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ |
| 2129 | | $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ |
| 2130 | | $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2)-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)-\text{NH}_2$ |
| 2131 | | $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)-\text{NH}_2$ |
| 2132 | | $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{NH}_2$ |
| 2133 | | $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2-\text{NH}_2$ |
| 2134 | | $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{NH}_2$ |

217

Table 1.195

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \diagdown \\ R^2 \end{array} - (CH_2)_l^-$ | k | m | n | chirality | R ³ | $-(CH_2)_p^+ \begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array} (CH_2)_q^- G - R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|----------------|---|
| 2135 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2136 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2137 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2138 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2139 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2140 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2141 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2142 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2143 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2144 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2145 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

218

Table 1.196

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(CH_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p^R^4$ R^5 | $(CH_2)_q^-G-R^6$ |
|---------------|----------------|--------------|---|---|---|-----------|-------|--------------------------|--|
| 2146 | | $(CH_2)_j^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_3\text{CF}_3$ |
| 2147 | | $(CH_2)_j^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ |
| 2148 | | $(CH_2)_j^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ |
| 2149 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_3\text{CF}_3$ |
| 2150 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_3\text{CF}_3$ |
| 2151 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_3\text{CF}_3$ |
| 2152 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_3\text{CF}_3$ |
| 2153 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | | $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_3\text{CF}_3$ |
| 2154 | | $(CH_2)_j^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_3\text{CF}_3$ |
| 2155 | | $(CH_2)_j^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_3\text{CF}_3$ |
| 2156 | | $(CH_2)_j^-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | | $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_3\text{CF}_3$ |

219

Table 1.197

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(CH_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p^{\text{R}^4}-\text{C}(H)-\text{CH}_2-q-\text{G}-R^6$ |
|---------------|----------------|--|---|---|---|-----------|-------|---|
| 2157 | | CH_3 $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2158 | | $\text{H}_3\text{C}-\text{NH}$ $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2159 | | $\text{H}_3\text{C}-\text{NH}$ $\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2160 | | $\text{H}_3\text{C}-\text{NH}$ $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2161 | | $\text{H}_3\text{C}-\text{NH}$ $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2162 | | $\text{H}_3\text{C}-\text{NH}$ $\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2163 | | $\text{H}_3\text{C}-\text{NH}$ $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2164 | | CH_3 | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2165 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2166 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2167 | | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

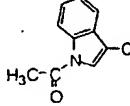
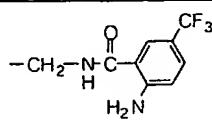
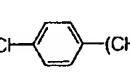
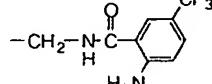
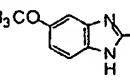
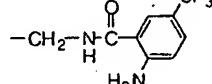
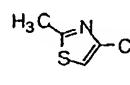
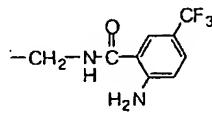
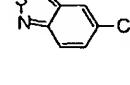
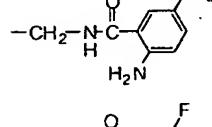
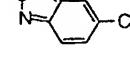
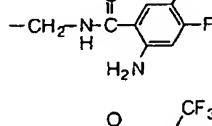
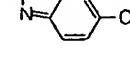
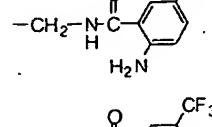
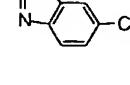
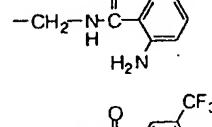
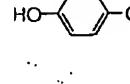
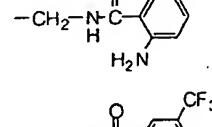
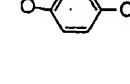
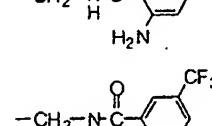
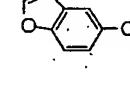
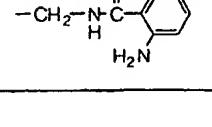
220

Table 1.198

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(CH_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p^{\text{R}^4}$ R^5 $(CH_2)_q^- G - R^6$ |
|---------------|----------------|--------------|---|---|---|-----------|-------|--|
| 2168 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2169 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2170 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2171 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2172 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2173 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2174 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2175 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2176 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2177 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2178 | | $(CH_2)_j^-$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |

221

Table 1.199

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p-$ $\begin{array}{c} R^4 \\ \\ -(CH_2)_q-G-R^6 \end{array}$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 2179 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 2180 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 2181 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 2182 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 2183 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 2184 |  | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 2185 |  | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 2186 |  | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 2187 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |
| 2188 |  | 2 | 2 | 1 | - | H |  |
| 2189 |  | 1 | 2 | 0 | R | H |  |

222

Table 1.200

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-\text{C}-(\text{CH}_2)_l-\end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\underset{R^5}{ }}{\text{C}}(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 2190 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2191 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2192 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2193 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2194 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2195 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2196 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2197 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2198 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2199 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2200 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

223

Table 1.201

| Compd. No. | R^1 R^2 - $\text{---}(\text{CH}_2)_j\text{---}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{---}}}\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}G\text{---}R^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|--|
| 2201 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2202 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2203 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2204 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2205 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2206 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2207 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2208 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2209 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2210 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2211 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

224

Table 1.202

| Compd. No. | R^1 R^2 - $(CH_2)_j^-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p R^4$ R^5 - $(CH_2)_q G-R^6$ |
|---------------|-------------------------------|---|---|---|-----------|-------|---|
| 2212 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2213 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2214 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2215 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2216 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2217 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2218 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2219 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2220 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2221 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2222 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

Table 1.203

| Compd. No. | R^1 R^2 | $(\text{CH}_2)_j$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p \overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}} (\text{CH}_2)_q \text{G-R}^6$ |
|---------------|------------------------------|-------------------|---|---|---|-----------|--------------|---|
| 2223 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2224 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2225 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2226 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2227 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2228 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2229 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2230 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2231 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2232 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2233 | | $(\text{CH}_2)_2$ | 1 | 2 | 0 | R | H | |

Table 1.204

| Compd. No. | R^1 R^2 - $\text{C}(\text{H}_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\text{R}^4}{\underset{\text{R}^5}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|---|
| 2234 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2235 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2236 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2237 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2238 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2239 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2240 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2241 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2242 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2243 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2244 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |

227

Table 1.205

| Compd. No. | R^1 R^2 - $\text{C}(\text{CH}_2)_j-$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(\text{CH}_2)_p-\overset{\substack{R^4 \\ }}{\underset{R^5}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_q-\text{G}-\text{R}^6$ |
|---------------|---|---|---|---|-----------|-------|---|
| 2245 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2246 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2247 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2248 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2249 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2250 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2251 | | 1 | 2 | 0 | R | H | |
| 2252 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2253 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2254 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2255 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

228

Table 1.206

| Compd. No. | $\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-(CH_2)_n- \end{array}$ | k | m | n | chirality | R^3 | $-(CH_2)_p\begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^5 \end{array}(CH_2)_q-G-R^6$ |
|---------------|--|---|---|---|-----------|-------|---|
| 2256 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |
| 2257 | | 2 | 2 | 1 | - | H | |

本発明においては、環状アミン化合物の酸付加体も用いられる。かかる酸として、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、炭酸などの鉱酸；マレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸などの有機酸が挙げられる。

5 さらに、本発明においては、例えばヨウ化1-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4-[$(N-(3-\text{トリフルオロメチルベンゾイル})\text{グリシル}$]アミノメチル]ピペリジニウムのような、環状アミン化合物のC₁-C₆アルキル付加体も用いられる。ここで、アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、イソブチル、イソブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、2-メチルペンチル、1-エチルブチルが好適な具体例として挙げられるが、特に好ましい例としては、メチル基、エチル基などが挙げられる。また、アンモニウム陽イオンの対陰イオンの好適な具体例としては、フッ化物、塩化物、臭化物、またはヨウ化物などのハロゲン化物陰イオンを挙げること

10 15 ができる。

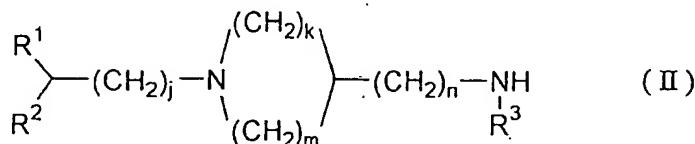
本発明においては、上記式(I)で表される化合物のラセミ体、および可能なすべての光学活性体も用いることができる。

上記式(I)で表される化合物は、WO 99 25 686記載の下記に示すいずれかの一般的な製造法を用いることにより合成することができる。

20 (製造法1)

下記式(II)

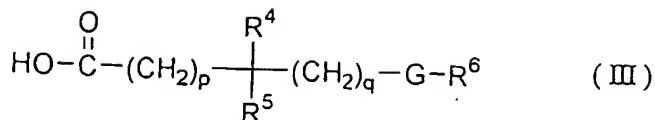
25



[式中、R¹、R²、R³、j、k、m、およびnは、上記式(I)におけるそれぞれの定義と同じである。]

で表される化合物1当量と、下記式(III)

30



5 [式中、R⁴、R⁵、R⁶、G、p、およびqは、上記式(I)におけるそれぞれの定義と同じである。]

で表されるカルボン酸、またはその反応性誘導体の0.1-1.0当量を、無溶媒下または溶媒存在下に反応させることによる製造方法。

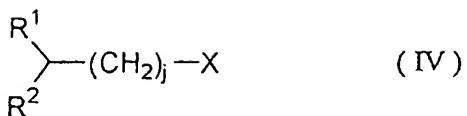
10 上記式(III)で表されるカルボン酸の「反応性誘導体」とは、例えば酸ハロゲン化物、酸無水物、混合酸無水物などの合成有機化学分野において通常使用される反応性の高いカルボン酸誘導体を意味する。

かかる反応は、適当量のモレキュラーシーブなどの脱水剤；ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCIまたはWSC)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、
 15 N-ヒドロキシサクシンイミド(HOSu)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノール)ホスホニウム=ヘキサブロホスフェート(PyBOP)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-1イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム=ヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)
 20 -1,1,3,3-テトラメチルウロニウム=テトラフルオロボレート(TBTU)、2-(5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム=テトラフルオロボレート(TNTU)、O-(N-サクシニミジル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム=テトラフルオロボレート(TSTU)、プロモトリス(ピロリジノ)ホスホニウム=ヘキサフルオロホス
 25 フェート(PyBroP)などの縮合剤；炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどのアミン類、(ペリジノメチル)ポリスチレン、(モルホリノメチル)ポリスチレン、(ジメチルアミノメチル)ポリスチレン、ポリ(4-ビニルピリジン)などの高分子支持塩基などの塩基を適宜用いることにより、より円滑に進行させることができる。

(製造法2)

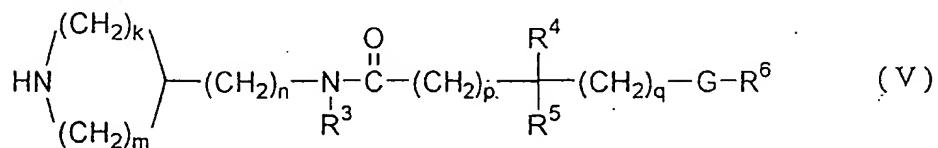
下記式 (IV)

5



[式中、R¹、R²、およびjは、上記式(I)におけるそれぞれの定義と同じであり、Xはハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基、またはアリールスルホニルオキシ基を表す。]

10 で表されるアルキル化試薬 1当量と、下記式(V)



15

[式中、R³、R⁴、R⁵、R⁶、G、k、m、n、p、およびqは、上記式(I)におけるそれぞれの定義と同じである。]

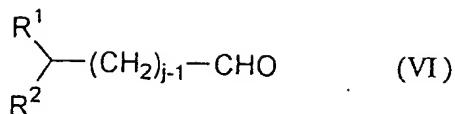
で表される化合物0.1-1.0当量を、無溶媒下または溶媒存在下に反応させることによる製造方法。

20 かかる反応は、上記製造法1と同様の塩基を適宜用いることにより、より円滑に進行させることができる。さらに、本製造方法においてヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウムなどのヨウ化物を共存させることにより、反応を促進できる場合がある。

25 上記式(IV)において、Xはハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基を表す。かかるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が好ましく挙げられる。アルキルスルホニルオキシ基の好適な具体例としては、メチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基などが挙げられる。アリールスルホニルオキシ基の好適な具体例としては、トシリオキシ基を挙げることができる。

(製造法 3)

下記式 (VI)



5 [式中、 R^1 および R^2 は、上記式(I)におけるそれぞれの定義と同じであり、 j は1または2を表す。]

または、下記式 (VII)



[式中、 R^1 は上記式(I)における R^1 の定義と同じであり、 j は0を表す場合に相当する。]

で表されるアルデヒド 1 当量と、上記式 (V) で表される化合物 0.1 - 1.0 当量を、無溶媒下または溶媒存在下に反応させることによる製造方法。

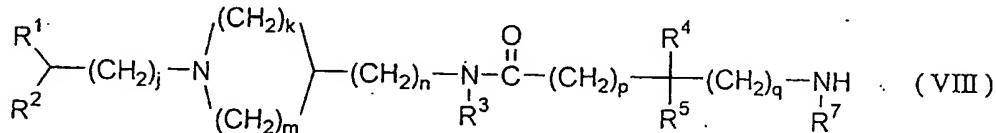
かかる反応は、一般に還元的アミノ化反応と呼ばれ、還元条件としては、パラジウム、白金、ニッケル、ロジウムなど金属を含む触媒を用いる接触水素添加反応

15 水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの複合水素化物およびボランを用いる水素化反応、または電解還元反応などを用いることができる。

(製造法4)

下記式 (VIII)

20



25 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 j 、 k 、 m 、 n 、 p 、および q は、上記式（I）におけるそれぞれの定義と同じである。]

で表される化合物 1 当量と、下記式 (IX)



[式中、R⁶は上記式(I)におけるR⁶の定義と同じであり、Aはカルボニル基またはスルホニル基を表す。]

で表されるカルボン酸またはスルホン酸、またはそれらの反応性誘導体。

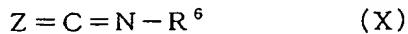
0当量を、無溶媒下、または溶媒存在下に反応させることによる製造方法。

上記式(IX)で表されるカルボン酸またはスルホン酸の反応性誘導体とは、例えば酸ハロゲン化物、酸無水物、混合酸無水物などの合成有機化学分野で一般に使用される反応性の高いカルボン酸またはスルホン酸誘導体を意味する。かかる反応は

5 、上記製造法1と同様の脱水剤、縮合剤、または塩基を適宜用いることにより、より円滑に進行させることができる。

(製造法5)

上記式(VIII)で表される化合物1当量と、下記式(X)

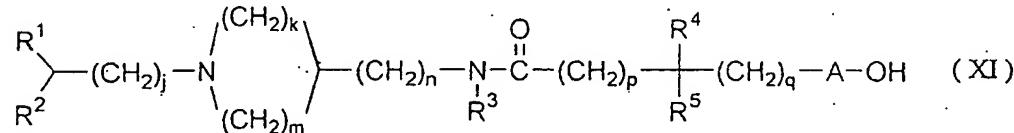


10 [式中、R⁶は上記式(I)におけるR⁶の定義と同じであり、Zは酸素原子または硫黄原子を表す。]

で表されるイソシアネートまたはイソチオシアネート0.1-1.0当量を、無溶媒下または溶媒存在下に反応させることによる製造方法。

(製造法6)

15 下記式(XI)



20

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、j、k、m、n、p、およびqは、上記式(I)におけるそれぞれの定義と同じであり、Aはカルボニル基またはスルホニル基を表す。]

で表される化合物1当量と、下記式(XII)

25 R⁶-NH₂ (XII)

[式中、R⁶は上記式(I)におけるR⁶の定義と同じである。]

で表されるアミン0.1-1.0当量を、無溶媒下または溶媒存在下に反応させることによる製造方法。

30 かかる反応は、上記製造法1と同様の脱水剤、縮合剤、または塩基を適宜用いることにより、より円滑に進行させることができる。

上記製造法1-6において、各反応に供する基質が、一般に有機合成化学における

る各反応条件において反応するか、あるいは反応に悪影響を及ぼすことが考えられる置換剤を有する場合には、その官能基を既知の適当な保護基で保護して反応に供した後、従来既知の方法を用いて脱保護することにより、目的の化合物を得ることができる。

5 さらに、本発明で用いる化合物は、例えばアルキル化反応、アシル化反応、還元反応などの、一般に有機合成化学において使用される既知の反応を用いて、上記製造法6により製造される化合物の（単数または複数の）置換基をさらに変換することによっても得ることができる。

上記各製造法において、反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルムなど
10 のハログン化炭化水素、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエ斯特爾類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類などが、反応に応じて適宜用いられる。

15 いずれの製造方法においても、反応温度は-78°Cから+150°C、好ましくは0°Cから100°Cの範囲である。反応完了後、通常の単離、精製操作、すなわち濃縮、濾過、抽出、固相抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどを行うことにより、目的とする上記式(1)で表される環状アミン化合物を単離することができる。
20 また、それらは通常の方法により薬学的に許容される酸付加体またはC₁-C₆アルキル付加体に変換することができる。

実施例

本発明を以下、具体的に実施例に基づいて説明する。しかしながら、本発明はこれらの実施例に記載された化合物に限定されるものではない。以下の実施例において各化合物に付された化合物番号(C o m p d. N o.)は、Table 1. 1-1, 206において好適な具体例として挙げた化合物に付された化合物番号(C o m p d. N o.)と対応している。

[参考例1] 3-アミノ-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン・二塩酸塩の合成
30 4-クロロベンジルクロリド(4.15g, 25.8mmol)と*i*Pr₂NH(6.67g, 51.6mmol)を、3-[*(tert*-ブトキシカルボニル)

アミノ} ピロリジン (4. 81 g、25. 8 mmol) のDMF溶液 (50 mL) に加えた。反応混合物を70°Cで15時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。再結晶 (アセトニトリル、50 mL) により目的とする3-[*(tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン (6. 43 g、80%) を黄白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃、300 MHz) δ 1.37 (s, 9 H), 1.5-1.7 (br, 1 H), 2.1-2.4 (m, 2 H), 2.5-2.7 (m, 2 H), 2.83 (br, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 4.1-4.3 (br, 1 H), 4.9-5.1 (br, 1 H), 7.15-7.35 (br, 4 H); 純度はRPLC/MSで求めた (98%)。ESI/MS m/e 311.0 (M⁺+H、C₁₆H₂₄C₁N₂O₂)

10 3-[*(tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン (6. 38 g、20. 5 mmol) のメタノール (80 mL) 溶液に 1 M HCl-Et₂O (100 mL) を加え、25°Cで15時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、固体を得、再結晶 (メタノール/アセトニトリル=1:2、130 mL) で精製することにより、3-アミノ-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン・二塩酸塩 (4. 939 g、85%) を白色粉末として得た。¹H NMR (d₆-DMSO、300 MHz) δ 3.15 (br, 1 H), 3.3-3.75 (br-m, 4 H), 3.9 (br, 1 H), 4.05 (br, 1 H), 4.44 (br, 1 H), 4.54 (br, 1 H), 7.5-7.7 (m, 4 H), 8.45 (br, 1 H), 8.60 (br, 1 H); 純度はRPLC/MSで求めた (>99%)。ESI/MS m/e 211.0 (M⁺+H、C₁₁H₁₆C₁N₂)

15 光学活性 (R)-3-アミノ-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン・二塩酸塩と (S)-3-アミノ-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン・二塩酸塩を、それぞれ対応する原料を用いて上記の方法により合成した。生成物は、上記ラセミ体と同じ¹H NMRを示した。

[実施例1] 3-(N-ベンゾイルグリシン)アミノ-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン (化合物番号1) の合成

20 N-ベンゾイルグリシン (9. 3 mg、0. 055 mmol)、3-エチル-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩 (EDCI) (1. 0. 5 mg) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (HOBT) (7. 4 mg) を、3-アミノ-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン・二塩酸塩 (30 1.4. 2 mg、0. 050 mmol) とトリエチルアミン (1.5. 2 mg) のクロロホルム (2. 5 mL) 溶液に加えた。この反応混合物を25°Cで16時間攪拌し

、2M NaOH水溶液(2mL×2)と食塩水で洗浄した。PTFE膜フィルターによる濾過後、溶媒を減圧下に除去し、3-(N-ベンゾイルグリシル)アミノ-1-(4-クロロベンジル)ピロジン(化合物番号1)を黄白色油状体として得た(17.7mg、95%)。純度はRPLC/MSで求めた(95%)。ESI/MS m/e 372.0 ($M^+ + H$ 、 $C_{20}H_{22}ClN_3O_2$)

5 [実施例2-32]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例1の方法に従って合成した。ESI/MSデータ、収量、および収率を表2にまとめた。

10

表 2

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|--|------------|---------|--------|
| 2 | 2 | C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ | 386 | 16.4 | 85 |
| 3 | 3 | C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ | 373 | 18.7 | 100 |
| 4 | 4 | C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 440 | 57.2 | 69 |
| 5 | 82 | C ₂₂ H ₂₃ Cl ₁ F ₃ N ₃ O ₂ | 454 | 5.6 | 11 |
| 6 | 85 | C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ | 386 | 22.6 | 59 |
| 7 | 86 | C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ | 431 | 21.2 | 98 |
| 8 | 214 | C ₂₂ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ | 385 | 23.9 | 62 |
| 9 | 215 | C ₂₃ H ₂₇ ClN ₂ O ₃ | 415 | 17.4 | 84 |
| 10 | 216 | C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ S | 391 | 21.6 | 定量的 |
| 11 | 217 | C ₂₃ H ₂₇ ClN ₂ O ₄ | 431 | 15.3 | 66 |
| 12 | 218 | C ₂₃ H ₂₇ ClN ₂ O ₂ | 399 | 12.8 | 64 |
| 13 | 219 | C ₂₂ H ₂₄ ClFN ₂ O ₃ | 419 | 18.1 | 86 |
| 14 | 220 | C ₂₂ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ | 385 | 16.4 | 85 |
| 15 | 221 | C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ | 371 | 14.9 | 80 |
| 16 | 222 | C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ | 405 | 13.3 | 65 |
| 17 | 223 | C ₂₅ H ₃₁ ClN ₂ O ₃ | 443 | 18.4* | 63 |
| 18 | 224 | C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₃ S | 407 | 11.2 | 28 |
| 19 | 225 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 400 | 22.7 | 定量的 |
| 20 | 226 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₃ | 430 | 21.0 | 98 |
| 21 | 227 | C ₂₂ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 434 | 21.9 | 100 |
| 22 | 228 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₃ | 430 | 20.8 | 97 |
| 23 | 229 | C ₂₅ H ₃₂ ClN ₃ O ₂ | 462 | 25.4 | 定量的 |
| 24 | 230 | C ₂₆ H ₃₁ ClFN ₃ O ₂ | 472 | 26.0 | 定量的 |

| | | | | | |
|----|-----|--------------------|-----|-------|-----|
| 25 | 231 | C24 H28 Cl N3 O3 | 442 | 30.3* | 定量的 |
| 26 | 232 | C22 H32 Cl N3 O2 | 406 | 3.9 | 19 |
| 27 | 233 | C23 H28 Cl N3 O2 | 414 | 8.5 | 41 |
| 28 | 234 | C22 H27 Cl N4 O2 | 415 | 7.3 | 35 |
| 29 | 235 | C24 H29 Cl2 N3 O2 | 462 | 9.0 | 39 |
| 30 | 236 | C25 H29 Cl N4 O3 S | 501 | 17.4 | 69 |
| 31 | 237 | C21 H24 Cl N3 O3 | 402 | 14.2 | 71 |
| 32 | 238 | C21 H23 Cl2 N3 O3 | 436 | 23.4 | 定量的 |

* トリフルオロ酢酸塩の収率。

[参考例2] (R) - 3 - [(N-tert-ブトキシカルボニル) グリシル]

アミノ-1-(4-クロロベンジル) ピロリジンの合成

5 (R) - 3 - アミノ-1 - (4 - クロロベンジル) ピロリジン・二塩酸塩 (4. 54 g、16. 0 mmol)、2M NaOH溶液 (80 mL)、および酢酸エチル (80 mL) の混合物を攪拌し、有機層を分離し、水層を酢酸エチル (80 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮することにより、遊離の (R) - 3 - アミノ-1 - (4 - クロロベンジル) ピロリジン (3. 35 g、99%) を得た。

10 (R) - 3 - アミノ-1 - (4 - クロロベンジル) ピロリジン (3. 35 g、1. 6 mmol) のジクロロメタン (80 mL) 溶液に、トリエチルアミン (2. 5 mL、17. 6 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニルグリシン (2. 79 g、16. 0 mmol)、EDCI (3. 07 g、16. 0 mmol)、およびHOBt (12. 16 g、16 mmol) を加えた。反応混合物を 25°C で 16 時間攪拌した後、2M NaOH溶液 (80 mL) を加えた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した (100 mL × 3)。有機層を合わせて水 (100 mL × 2) と食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル) により、目的とする (R) - 3 - [N- (tert-ブトキシカルボニル) グリシル] アミノ-1 - (4 - クロロベンジル) ピロリジン (5. 40 g、92%) を得た。

[参考例3] (R) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - (グリシルアミノ) ピロリジンの合成

(R) - 3 - [N- (tert-ブトキシカルボニル) グリシル] アミノ-1 -

(4-クロロベンジル) ピロリジン (5. 39 g、14. 7 mmol) のメタノール (60 mL) 溶液に、4M HCl ジオキサン (38 mL) 溶液を加えた。この溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、2M NaOH 溶液 (80 mL) を加えた。混合液をジクロロメタン (80 mL × 3) で抽出し、抽出液を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル/エタノール/トリエチルアミン = 90 : 5 : 5) により、(R)-3-(グリシルアミノ)-1-(4-クロロベンジル) ピロリジン (3. 374 g、86%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 1.77 (dd, J = 1.3 および 6.9 Hz, 1 H), 2.20-3.39 (m, 2 H), 2.53 (dd, J = 3.3 および 9.6 Hz, 1 H), 2.62 (dd, J = 6.6 および 9.6 Hz, 1 H), 2.78-2.87 (m, 1 H), 3.31 (s, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 4.38-4.53 (br, 1 H), 7.18-7.32 (m, 4 H), 7.39 (br, s, 1 H)

その他の3-アシルアミノ-1-(4-クロロベンジル) ピロリジン類も、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて参考例2および3の方法に従って合成された。

(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(グリシルアミノ)ピロリジン：3.45 g、79% (2工程)。

(R)-3-(β-アラニルアミノ)-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン：3.79 g、85% (2工程)。

(S)-3-(β-アラニルアミノ)-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン：3.72 g、86% (2工程)。

(R)-3-[(S)-アラニルアミノ]-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン：368 mg、65% (2工程)。

(R)-3-[(R)-アラニルアミノ]-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン：425 mg、75% (2工程)。

(R)-3-[(2S)-2-アミノ-3-チエニルプロパノイル]アミノ-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン：566 mg、78% (2工程)。

(R)-3-[(2R)-2-アミノ-3-チエニルプロパノイル]アミノ-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン：5.85 mg、81% (2工程)。

(R)-3-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)アミノ-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン：404 mg、66% (2工程)。

(R)-3-[(2S)-2-アミノ-4-(メチルスルホニル)ブタノイル]

アミノー1-(4-クロロベンジル)ピロリジン: 535mg、72% (2工程)

。

さらに、(R)-3-(グリシルアミノ)-1-(4-メチルベンジル)ピロリジン、(R)-1-(4-プロモベンジル)-3-(グリシルアミノ)ピロリジン、(R)-1-(2,4-ジメチルベンジル)-3-(グリシルアミノ)ピロリジン、および(R)-1-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメチル)-3-(グリシルアミノ)ピロリジンも、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて参考例1、2、および3の方法に従って合成された。

(R)-3-(グリシルアミノ)-1-(4-メチルベンジル)ピロリジン: 4
10 . 65g、収率62% (3-[*t*er*t*-ブトキシカルボニル]アミノ]ピロリジンからの収率)。

(R)-1-(4-プロモベンジル)-3-(グリシルアミノ)ピロリジン: 2
. 55g、収率68% ((R)-3-アミノ-1-(4-プロモベンジル)ピロリジンからの収率); ^1H NMR (CDCl_3 、270MHz) δ 1.37-1.78 (m,
15 3H), 2.23-2.39 (m, 2H), 2.50-2.67 (m, 2H), 2.80-2.89 (m, 1H), 3.32 (s,
2H), 3.58 (s, 2H), 4.39-4.55 (m, 1H), 7.21 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.45 (d,
 J = 6.5 Hz, 2H)

(R)-1-(2,4-ジメチルベンジル)-3-(グリシルアミノ)ピロリジン: 1.56g、収率58% (3-[*t*er*t*-ブトキシカルボニル]アミノ]
20 ピロリジンからの収率); ^1H NMR (CDCl_3 、270MHz) δ 1.55-1.78 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23-2.31 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.51-2.63 (m,
, 2H), 2.78-2.87 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.38-4.60 (m, 1H)
, 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43
(br-s, 1H)

25 (R)-1-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメチル)-3-(グリシルアミノ)ピロリジン: 3.14g、収率45% (3-[*t*er*t*-ブトキシカルボニル]アミノ]ピロリジンからの収率)。

[実施例33] (S)-3-[N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]グリシル]アミノ-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン(化合物番号
30 5)の合成

3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (0.060mmol)

) のクロロホルム溶液 (0. 4 mL) を、 (S) - 1 - (4-クロロベンジル) - 3 - (グリシルアミノ) ピロリジン (0. 050 mmol) とトリエチルアミン (0. 070 mmol) のクロロホルム (1. 0 mL) 溶液に加えた。この反応混合物を室温で 2. 5 時間攪拌した後、 (アミノメチル) ポリスチレン樹脂 (1. 04 mmol/g、 50 mg、 50 mmol) を加え、混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、樹脂をジクロロメタン (0. 5 mL) で洗浄した。濾液と洗液とを合わせ、ジクロロメタン (4 mL) を加え、溶液を 2M NaOH 水溶液 (0. 5 mL) にて洗浄して濃縮することにより、 (S) - 3 - [N - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] グリシル] アミノ - 1 - (4-クロロベンジル) ピロリジン (化合物番号 5) を得た (14. 4 mg、 57%)。純度は RPLC/MS で求めた (97%)。ESI/MS m/e 508. 0 ($M^+ + H$)、 $C_{22}H_{20}ClF_6N_3O_2$

[実施例 34 - 239]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例 15 33 の方法に従って合成した。ESI/MS データ、収量、および収率を表 3 にまとめた。

表 3

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|---------------------------|------------|---------|--------|
| 34 | 5 | $C_{22}H_{20}ClF_6N_3O_2$ | 508.0 | 14.4 | 57 |
| 35 | 6 | $C_{21}H_{21}ClF_6N_3O_2$ | 440.0 | 17.0 | 77 |
| 36 | 7 | $C_{20}H_{21}BrClN_3O_2$ | 450.0 | 17.7 | 79 |
| 37 | 8 | $C_{20}H_{21}ClFN_3O_2$ | 390.0 | 12.7 | 65 |
| 38 | 9 | $C_{20}H_{20}Cl_3N_3O_2$ | 440.0 | 39.0 | 定量的 |
| 39 | 10 | $C_{21}H_{24}ClN_3O_3$ | 402.5 | 23.5 | 定量的 |
| 40 | 11 | $C_{22}H_{26}ClN_3O_4$ | 432.5 | 22.4 | 定量的 |
| 41 | 12 | $C_{22}H_{26}ClN_3O_4$ | 432.5 | 15.9 | 74 |
| 42 | 13 | $C_{21}H_{21}ClF_6N_3O_2$ | 440.0 | 13.1 | 60 |
| 43 | 14 | $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$ | 386.0 | 16.4 | 85 |
| 44 | 15 | $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2$ | 406.0 | 15.7 | 77 |
| 45 | 16 | $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$ | 402.0 | 28.2 | 定量的 |
| 46 | 17 | $C_{20}H_{20}Cl_3N_3O_2$ | 442.0 | 35.6 | 定量的 |
| 47 | 18 | $C_{21}H_{21}ClN_4O_2$ | 397.5 | 22.8 | 定量的 |

| | | | | | |
|----|----|---|-------|------|-----|
| 48 | 19 | C ₂₁ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ | 416.0 | 16.3 | 78 |
| 49 | 20 | C ₂₁ H ₂₀ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 458.0 | 24.9 | 定量的 |
| 50 | 21 | C ₂₁ H ₂₀ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 458.0 | 17.9 | 78 |
| 51 | 22 | C ₂₁ H ₂₀ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 458.0 | 9.4 | 41 |
| 52 | 23 | C ₂₁ H ₂₀ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 458.0 | 15.4 | 67 |
| 53 | 24 | C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₃ | 456.0 | 20.7 | 91 |
| 54 | 25 | C ₂₁ H ₂₀ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 458.0 | 18.5 | 81 |
| 55 | 26 | C ₂₀ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ | 417.0 | 21.9 | 定量的 |
| 56 | 27 | C ₂₀ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ | 417.0 | 16.8 | 81 |
| 57 | 28 | C ₂₀ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ | 417.0 | 6.8 | 33 |
| 58 | 29 | C ₂₂ H ₂₀ ClF ₆ N ₃ O ₂ | 508.0 | 20.8 | 82 |
| 59 | 30 | C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 440.0 | 15.2 | 69 |
| 60 | 31 | C ₂₀ H ₂₁ BrClN ₃ O ₂ | 450.0 | 15.6 | 69 |
| 61 | 32 | C ₂₀ H ₂₁ ClFN ₃ O ₂ | 390.0 | 11.8 | 61 |
| 62 | 33 | C ₂₀ H ₂₀ Cl ₃ N ₃ O ₂ | 440.0 | 15.8 | 72 |
| 63 | 34 | C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ | 402.5 | 33.8 | 定量的 |
| 64 | 35 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₄ | 432.5 | 56.1 | 定量的 |
| 65 | 36 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₄ | 432.5 | 37.6 | 定量的 |
| 66 | 37 | C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 440.0 | 12.6 | 57 |
| 67 | 38 | C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ | 386.0 | 12.3 | 64 |
| 68 | 39 | C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 406.0 | 15.9 | 78 |
| 69 | 40 | C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ | 402.0 | 11.6 | 58 |
| 70 | 41 | C ₂₀ H ₂₀ Cl ₃ N ₃ O ₂ | 442.0 | 17.8 | 81 |
| 71 | 42 | C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ | 397.5 | 22.4 | 定量的 |
| 72 | 43 | C ₂₁ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ | 416.0 | 30.1 | 定量的 |
| 73 | 44 | C ₂₁ H ₂₀ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 458.0 | 13.4 | 59 |
| 74 | 45 | C ₂₁ H ₂₀ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 458.0 | 13.2 | 58 |
| 75 | 46 | C ₂₁ H ₂₀ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 458.0 | 14.4 | 63 |
| 76 | 47 | C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₃ | 456.0 | 16.4 | 72 |
| 77 | 48 | C ₂₁ H ₂₀ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 458 | 16.5 | 72 |
| 78 | 49 | C ₂₀ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ | 417.0 | 12.5 | 60 |
| 79 | 50 | C ₂₁ H ₂₀ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 458.0 | 26.3 | 定量的 |
| 80 | 51 | C ₂₀ H ₂₁ BrClN ₃ O ₂ | 450.0 | 8.6 | 38 |
| 81 | 52 | C ₂₀ H ₂₁ ClFN ₃ O ₂ | 390.5 | 4.1 | 21 |
| 82 | 53 | C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 406.0 | 5.4 | 27 |
| 83 | 54 | C ₂₀ H ₂₀ Cl ₃ N ₃ O ₂ | 440.0 | 8.8 | 40 |
| 84 | 55 | C ₂₀ H ₂₀ BrCl ₄ N ₃ O ₂ | 440.0 | 7.7 | 35 |
| 85 | 56 | C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ | 386.0 | 4.8 | 25 |
| 86 | 57 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₄ | 429.5 | 4.9 | 23 |

| | | | | | |
|-----|----|--|-------|------|-----|
| 87 | 58 | C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 406.0 | 4.1 | 20 |
| 88 | 59 | C ₂₀ H ₂₁ BrClN ₃ O ₂ | 452.0 | 3.5 | 16 |
| 89 | 60 | C ₂₆ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 448.5 | 7.3 | 33 |
| 90 | 61 | C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 440.0 | 7.1 | 32 |
| 91 | 62 | C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ | 386.0 | 10.4 | 54 |
| 92 | 63 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 400.5 | 6.0 | 30 |
| 93 | 64 | C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ | 397.0 | 7.0 | 35 |
| 94 | 65 | C ₂₄ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ | 422.0 | 7.7 | 36 |
| 95 | 66 | C ₂₄ H ₂₄ ClN ₃ O ₄ | 422.0 | 6.3 | 30 |
| 96 | 67 | C ₂₀ H ₂₀ ClF ₂ N ₃ O ₂ | 408.0 | 4.7 | 23 |
| 97 | 68 | C ₂₀ H ₂₀ ClF ₂ N ₃ O ₂ | 408.0 | 7.8 | 38 |
| 98 | 69 | C ₂₀ H ₂₀ ClF ₂ N ₃ O ₂ | 408.0 | 7.3 | 36 |
| 99 | 70 | C ₂₀ H ₂₀ ClF ₂ N ₃ O ₂ | 408.0 | 9.1 | 45 |
| 100 | 71 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₄ | 429.0 | 5.6 | 26 |
| 101 | 72 | C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 456.0 | 6.2 | 27 |
| 102 | 73 | C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 456.5 | 16.8 | 74 |
| 103 | 74 | C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₄ | 430.0 | 16.4 | 76 |
| 104 | 75 | C ₂₁ H ₂₀ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 458.0 | 16.1 | 70 |
| 105 | 76 | C ₂₁ H ₂₀ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 458.0 | 17.0 | 74 |
| 106 | 77 | C ₂₀ H ₁₉ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 426.0 | 16.2 | 76 |
| 107 | 78 | C ₂₀ H ₁₉ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 426.0 | 18.0 | 85 |
| 108 | 79 | C ₂₂ H ₂₀ ClF ₆ N ₃ O ₂ | 508.0 | 18.8 | 74 |
| 109 | 80 | C ₂₂ H ₂₀ ClF ₆ N ₃ O ₂ | 508.0 | 16.4 | 65 |
| 110 | 81 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 400.0 | 13.9 | 70 |
| 111 | 83 | C ₂₀ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ | 417.0 | 16.0 | 77 |
| 112 | 84 | C ₂₀ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ | 417.0 | 21.6 | 定量的 |
| 113 | 87 | C ₂₃ H ₂₂ ClF ₆ N ₃ O ₂ | 522.0 | 17.5 | 67 |
| 114 | 88 | C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 454.0 | 13.9 | 61 |
| 115 | 89 | C ₂₁ H ₂₃ BrClN ₃ O ₂ | 466.0 | 15.4 | 66 |
| 116 | 90 | C ₂₁ H ₂₃ ClFN ₃ O ₂ | 404.0 | 10.7 | 53 |
| 117 | 91 | C ₂₁ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O ₂ | 456.0 | 13.7 | 60 |
| 118 | 92 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ | 416.0 | 38.4 | 定量的 |
| 119 | 93 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₄ | 446.0 | 25.2 | 定量的 |
| 120 | 94 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₄ | 446.0 | 16.5 | 74 |
| 121 | 95 | C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 454.0 | 16.3 | 72 |
| 122 | 96 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 400.5 | 16.7 | 84 |
| 123 | 97 | C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 420.0 | 11.2 | 53 |
| 124 | 98 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 416.5 | 11.8 | 57 |
| 125 | 99 | C ₂₁ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O ₂ | 454.0 | 14.8 | 65 |

| | | | | | |
|-----|-----|--|-------|------|-----|
| 126 | 100 | C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ | 411.0 | 9.5 | 46 |
| 127 | 101 | C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₄ | 430.5 | 13.2 | 61 |
| 128 | 102 | C ₂₂ H ₂₂ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 472.0 | 13.1 | 56 |
| 129 | 103 | C ₂₂ H ₂₂ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 472.0 | 36.5 | 定量的 |
| 130 | 104 | C ₂₂ H ₂₂ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 472.0 | 22.8 | 97 |
| 131 | 105 | C ₂₂ H ₂₂ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 472.0 | 20.1 | 85 |
| 132 | 106 | C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₃ | 470.0 | 27.4 | 定量的 |
| 133 | 107 | C ₂₂ H ₂₂ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 472.0 | 18.5 | 78 |
| 134 | 108 | C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ | 431.0 | 11.9 | 55 |
| 135 | 109 | C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ | 431.0 | 23.9 | 定量的 |
| 136 | 110 | C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ | 431.0 | 24.4 | 定量的 |
| 137 | 111 | C ₂₃ H ₂₂ ClF ₆ N ₃ O ₂ | 522.0 | 9.5 | 36 |
| 138 | 112 | C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 454.0 | 3.9 | 17 |
| 139 | 113 | C ₂₁ H ₂₃ BrClN ₃ O ₂ | 466.0 | 7.5 | 32 |
| 140 | 114 | C ₂₁ H ₂₃ ClFN ₃ O ₂ | 404.0 | 6.1 | 30 |
| 141 | 115 | C ₂₁ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O ₂ | 456.0 | 6.6 | 29 |
| 142 | 116 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ | 416.0 | 4.8 | 23 |
| 143 | 117 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₄ | 446.0 | 6.4 | 29 |
| 144 | 118 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₄ | 446.0 | 24.6 | 定量的 |
| 145 | 119 | C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 454.0 | 5.2 | 23 |
| 146 | 120 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 400.5 | 4.4 | 22 |
| 147 | 121 | C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 420.0 | 7.8 | 37 |
| 148 | 122 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 416.5 | 14.1 | 68 |
| 149 | 123 | C ₂₁ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O ₂ | 454.0 | 5.4 | 24 |
| 150 | 124 | C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ | 411.0 | 34.0 | 定量的 |
| 151 | 125 | C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₄ | 430.5 | 32.0 | 定量的 |
| 152 | 126 | C ₂₂ H ₂₂ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 472.0 | 4.6 | 19 |
| 153 | 127 | C ₂₂ H ₂₂ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 472.0 | 10.4 | 44 |
| 154 | 128 | C ₂₂ H ₂₂ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 472.0 | 7.3 | 31 |
| 155 | 129 | C ₂₂ H ₂₂ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 472.0 | 13.5 | 57 |
| 156 | 130 | C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₃ | 470.0 | 15.1 | 64 |
| 157 | 131 | C ₂₂ H ₂₂ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 472.0 | 8.6 | 36 |
| 158 | 132 | C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ | 431.0 | 4.4 | 20 |
| 159 | 133 | C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ | 431.0 | 32.0 | 定量的 |
| 160 | 134 | C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ | 431.0 | 6.9 | 32 |
| 161 | 135 | C ₂₁ H ₂₃ BrClN ₃ O ₂ | 466.0 | 7.8 | 34 |
| 162 | 136 | C ₂₁ H ₂₃ ClFN ₃ O ₂ | 404.0 | 13.7 | 68 |
| 163 | 137 | C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 420.5 | 14.6 | 69 |
| 164 | 138 | C ₂₁ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O ₂ | 454.0 | 17.7 | 78 |

2 4 4

| | | | | | |
|-----|-----|---|-------|------|----|
| 165 | 139 | C ₂₁ H ₂₂ BrCl ₄ N ₃ O ₂ | 454.0 | 17.2 | 76 |
| 166 | 140 | C ₂₂ H ₂₆ Cl ₁ N ₃ O ₂ | 400.0 | 15.0 | 75 |
| 167 | 141 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₄ | 443.5 | 13.9 | 62 |
| 168 | 142 | C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 420.0 | 13.7 | 65 |
| 169 | 143 | C ₂₁ H ₂₃ BrClN ₃ O ₂ | 464.0 | 16.1 | 69 |
| 170 | 144 | C ₂₁ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 462.0 | 17.6 | 76 |
| 171 | 145 | C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 454.0 | 16.0 | 71 |
| 172 | 146 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 400.0 | 14.9 | 75 |
| 173 | 147 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₂ | 414.0 | 16.2 | 78 |
| 174 | 148 | C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ | 411.0 | 14.9 | 73 |
| 175 | 149 | C ₂₅ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 436.0 | 17.1 | 78 |
| 176 | 150 | C ₂₅ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 436.0 | 13.1 | 60 |
| 177 | 151 | C ₂₁ H ₂₂ ClF ₂ N ₃ O ₂ | 422.0 | 14.8 | 70 |
| 178 | 152 | C ₂₁ H ₂₂ ClF ₂ N ₃ O ₂ | 422.0 | 15.3 | 73 |
| 179 | 153 | C ₂₁ H ₂₂ ClF ₂ N ₃ O ₂ | 422.0 | 15.3 | 73 |
| 180 | 154 | C ₂₁ H ₂₂ ClF ₂ N ₃ O ₂ | 422.0 | 16.4 | 78 |
| 181 | 155 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₄ | 443.0 | 16.9 | 76 |
| 182 | 156 | C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 470.5 | 12.6 | 54 |
| 183 | 157 | C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 470.0 | 20.0 | 85 |
| 184 | 158 | C ₂₃ H ₂₆ ClN ₃ O ₄ | 444.0 | 17.4 | 78 |
| 185 | 159 | C ₂₂ H ₂₂ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 472.0 | 18.4 | 78 |
| 186 | 160 | C ₂₂ H ₂₂ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 472.0 | 19.6 | 83 |
| 187 | 161 | C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 440.0 | 17.0 | 77 |
| 188 | 162 | C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 440.0 | 17.1 | 78 |
| 189 | 163 | C ₂₃ H ₂₂ ClF ₆ N ₃ O ₂ | 522.0 | 20.8 | 80 |
| 190 | 164 | C ₂₃ H ₂₂ ClF ₆ N ₃ O ₂ | 522.0 | 2.7 | 10 |
| 191 | 165 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₂ | 414.0 | 16.4 | 79 |
| 192 | 166 | C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 454.0 | 8.6 | 38 |
| 193 | 167 | C ₂₁ H ₂₃ BrClN ₃ O ₂ | 464.0 | 11.6 | 50 |
| 194 | 168 | C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 420.0 | 11.5 | 55 |
| 195 | 169 | C ₂₁ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O ₂ | 454.0 | 10.0 | 44 |
| 196 | 170 | C ₂₂ H ₂₂ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 472.0 | 10.4 | 44 |
| 197 | 171 | C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 420.0 | 8.9 | 42 |
| 198 | 172 | C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ | 386.0 | 10.3 | 53 |
| 199 | 173 | C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ | 431.0 | 14.6 | 68 |
| 200 | 174 | C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 454.0 | 10.4 | 46 |
| 201 | 175 | C ₂₁ H ₂₃ BrClN ₃ O ₂ | 464.0 | 13.4 | 58 |
| 202 | 176 | C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 420.0 | 12.7 | 60 |
| 203 | 177 | C ₂₁ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O ₂ | 454.0 | 13.2 | 58 |

2 4 5

| | | | | | |
|-----|-----|--|-------|------|-----|
| 204 | 178 | C ₂₂ H ₂₂ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 472.0 | 12.9 | 55 |
| 205 | 179 | C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 420.0 | 13.3 | 63 |
| 206 | 180 | C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ | 386.0 | 24.2 | 定量的 |
| 207 | 181 | C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ | 431.0 | 1.0 | 1 |
| 208 | 182 | C ₂₃ H ₂₅ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 468.0 | 15.1 | 65 |
| 209 | 183 | C ₂₂ H ₂₅ BrClN ₃ O ₂ | 478.0 | 18.0 | 75 |
| 210 | 184 | C ₂₂ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 434.0 | 16.3 | 75 |
| 211 | 185 | C ₂₂ H ₂₄ Cl ₃ N ₃ O ₂ | 468.0 | 18.6 | 79 |
| 212 | 186 | C ₂₃ H ₂₄ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 486.0 | 16.5 | 68 |
| 213 | 187 | C ₂₂ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 434.0 | 14.4 | 66 |
| 214 | 188 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 400.0 | 14.0 | 70 |
| 215 | 189 | C ₂₂ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ | 445.0 | 16.8 | 76 |
| 216 | 190 | C ₂₆ H ₂₅ ClF ₃ N ₃ O ₂ S | 536.0 | 17.7 | 66 |
| 217 | 191 | C ₂₅ H ₂₅ BrClN ₃ O ₂ S | 546.0 | 20.4 | 75 |
| 218 | 192 | C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ S | 502.0 | 16.9 | 67 |
| 219 | 193 | C ₂₅ H ₂₄ Cl ₃ N ₃ O ₂ S | 536.0 | 18.3 | 68 |
| 220 | 194 | C ₂₆ H ₂₄ ClF ₄ N ₃ O ₂ S | 554.0 | 19.4 | 70 |
| 221 | 195 | C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ S | 502.0 | 19.1 | 76 |
| 222 | 196 | C ₂₅ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ S | 468.0 | 16.0 | 68 |
| 223 | 197 | C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ S | 513.0 | 18.4 | 72 |
| 224 | 198 | C ₂₆ H ₂₅ ClF ₃ N ₃ O ₂ S | 536.0 | 13.9 | 52 |
| 225 | 199 | C ₂₅ H ₂₅ BrClN ₃ O ₂ S | 546.0 | 12.9 | 47 |
| 226 | 200 | C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ S | 502.0 | 15.6 | 62 |
| 227 | 201 | C ₂₅ H ₂₄ Cl ₃ N ₃ O ₂ S | 536.0 | 17.3 | 64 |
| 228 | 202 | C ₂₆ H ₂₄ ClF ₄ N ₃ O ₂ S | 554.0 | 15.4 | 56 |
| 229 | 203 | C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ S | 502.0 | 13.5 | 54 |
| 230 | 204 | C ₂₅ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ S | 468.0 | 13.7 | 59 |
| 231 | 205 | C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ S | 513.0 | 13.9 | 54 |
| 232 | 206 | C ₂₄ H ₂₇ ClF ₃ N ₃ O ₄ S | 546.0 | 10.0 | 37 |
| 233 | 207 | C ₂₃ H ₂₇ BrClN ₃ O ₄ S | 558.0 | 17.1 | 61 |
| 234 | 208 | C ₂₃ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₄ S | 512.0 | 17.0 | 66 |
| 235 | 209 | C ₂₃ H ₂₆ Cl ₃ N ₃ O ₄ S | 546.0 | 7.3 | 27 |
| 236 | 210 | C ₂₄ H ₂₆ ClF ₄ N ₃ O ₄ S | 564.0 | 19.2 | 68 |
| 237 | 211 | C ₂₃ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₄ S | 512.0 | 7.9 | 31 |
| 238 | 212 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₄ S | 478.0 | 13.7 | 57 |
| 239 | 213 | C ₂₃ H ₂₇ ClN ₄ O ₄ S | 523.0 | 5.5 | 21 |

[実施例 240] (R) - 3 - [N - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] グリシル] アミノ - 1 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメチル) ピロリジン (化合物番号 1191) の合成

3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (0. 058 m
 5 mol) のジクロロメタン溶液 (1 mL) を、(R) - 1 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (グリシルアミノ) ピロリジン (0. 050 mmol) およびピペリジノメチルポリスチレン (58 mg) のクロロホルム (0. 2 mL) とジクロロメタン (0. 75 mL) の溶液に加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した後、メタノール (1. 0 mL) を加え、室温で 10 時間攪拌
 10 した。反応混合物を、VarianTM SCX カラムに負荷し、メタノール (16 mL) にて洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール (6 mL) 溶液で溶出し、濃縮することにより、(R) - 3 - [N - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] グリシル] アミノ - 1 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イルメチル) ピロリジン (化合物番号 1191) (19. 5 mg, 88%) を
 15 得た。純度は、RPLC/MS で求めた (100%)。ESI/MS m/e 443. 2 (M⁺+H, C₂₀H₂₂F₄N₄O₃)

[実施例 241 - 265]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用い、実施例 240 の方法に従って合成した。ESI/MS データ、収量、および収率を表 4 にまとめた。

表 4

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|---|------------|---------|--------|
| 241 | 1192 | C ₂₀ H ₂₂ F ₄ N ₄ O ₃ | 443.2 | 19.2 | 87 |
| 242 | 1193 | C ₂₀ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₄ | 441.0 | 17.5 | 79 |
| 243 | 1194 | C ₂₁ H ₂₂ F ₆ N ₄ O ₃ | 493.0 | 20.4 | 83 |
| 244 | 1195 | C ₁₉ H ₂₃ BrN ₄ O ₃ | 435.1 | 16.8 | 77 |
| 245 | 1196 | C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O ₅ | 402.2 | 16.2 | 81 |
| 246 | 1197 | C ₂₀ H ₂₂ F ₄ N ₄ O ₃ | 443.2 | 17.6 | 80 |
| 247 | 1198 | C ₁₉ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ | 391.0 | 16.5 | 84 |
| 248 | 1199 | C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₃ | 371.0 | 16.1 | 87 |
| 249 | 1200 | C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₃ | 425.0 | 18.0 | 85 |

| | | | | | |
|-----|------|---------------------|-------|------|----|
| 250 | 1201 | C19 H22 F2 N4 O3 | 393.0 | 16.6 | 85 |
| 251 | 1202 | C20 H22 F4 N4 O3 | 443.2 | 16.8 | 76 |
| 252 | 1203 | C22 H24 F3 N3 O3 | 436.2 | 17.1 | 79 |
| 253 | 1204 | C23 H23 F6 N3 O2 | 488.2 | 18.1 | 74 |
| 254 | 1205 | C21 H24 Br N3 O2 | 430.0 | 17.5 | 81 |
| 255 | 1206 | C21 H24 N4 O4 | 397.0 | 16.2 | 82 |
| 256 | 1207 | C22 H23 F4 N3 O2 | 438.2 | 17.5 | 80 |
| 257 | 1208 | C21 H24 Cl N3 O2 | 386.0 | 15.8 | 82 |
| 258 | 1209 | C22 H27 N3 O2 | 366.0 | 15.7 | 86 |
| 259 | 1210 | C21 H23 Cl2 N3 O2 | 420.0 | 17.8 | 85 |
| 260 | 1211 | C21 H23 F2 N3 O2 | 388.0 | 16.3 | 84 |
| 261 | 1212 | C22 H23 F4 N3 O2 | 438.2 | 17.4 | 80 |
| 262 | 1213 | C24 H24 Cl F6 N3 O2 | 536.2 | 24.0 | 90 |
| 263 | 1214 | C23 H24 Cl F4 N3 O3 | 486.2 | 22.2 | 91 |
| 264 | 1215 | C22 H24 Cl3 N3 O2 | 467.9 | 20.9 | 89 |
| 265 | 1216 | C22 H24 Cl F2 N3 O2 | 436.0 | 19.3 | 89 |

[実施例 266] (R) -1-(4-クロロベンジル)-3-[N-(4-ジメチルアミノベンゾイル)グリシル]アミノ]ピロリジン(化合物番号952)の合成

5 (R) -1-(4-クロロベンジル)-3-(グリシルアミノ)ピロリジン(1.3.8mg、0.052mmol)のクロロホルム(2mL)溶液に、トリエチルアミン(0.021mL、0.15mmol)、4-(ジメチルアミノ)安息香酸(1.0mg、0.061mmol)、EDCI(1.0.2mg、0.053mmol)およびHOBt(7.5mg、0.055mmol)を加えた。この反応混合物を室温で15時間攪拌した。溶液を2M NaOH水溶液(2mL×2)と食塩水(2mL)にて洗浄し、ジクロロメタン(3mL)を用いてPTFE膜でfiltrationして乾燥した。濃縮により(R)-1-(4-クロロベンジル)-3-[N-(4-ジメチルアミノベンゾイル)グリシル]アミノ]ピロリジン(化合物番号952)を得た(24.9mg)。純度は、RPLC/MSで求めた(91%)。ESI/MS m/e 415.0 ($M^+ + H$, $C_{22}H_{27}ClN_4O_2$)

[実施例 267-347]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例266の方法に従って合成した。必要であれば、固相抽出(Variant™ SCX

カラム) またはクロマトグラフィー (HPLC-C₁₈) により精製し、目的物を得た。ESI/MSデータ、収量、および収率を表5にまとめた。

表 5

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|--|------------|---------|--------|
| 267 | 951 | C ₂₂ H ₂₄ C ₁ N ₃ O ₄ | 430.0 | 26.3 | 定量的 |
| 268 | 953 | C ₂₃ H ₂₉ C ₁ N ₄ O ₂ | 429.0 | 28.8 | 定量的 |
| 269 | 954 | C ₂₁ H ₂₅ C ₁ N ₄ O ₂ | 401.0 | 27.9 | 定量的 |
| 270 | 955 | C ₂₂ H ₂₇ C ₁ N ₄ O ₂ | 415.0 | 26.8 | 定量的 |
| 271 | 956 | C ₂₁ H ₂₄ C ₁ N ₃ O ₃ | 402.0 | 10.3 | 51 |
| 272 | 957 | C ₂₀ H ₂₂ C ₁ N ₃ O ₃ | 388.0 | 1.4 | 7 |
| 273 | 958 | C ₂₁ H ₂₄ C ₁ N ₃ O ₃ | 402.5 | 1.2 | 6 |
| 274 | 959 | C ₂₂ H ₂₅ C ₁ N ₄ O ₃ | 429.5 | 4.7 | 22 |
| 275 | 960 | C ₂₃ H ₂₇ C ₁ N ₄ O ₃ | 443.0 | 10.9 | 49 |
| 276 | 961 | C ₂₁ H ₂₅ C ₁ N ₄ O ₂ | 401.0 | 28.4 | 定量的 |
| 277 | 962 | C ₂₂ H ₂₇ C ₁ N ₄ O ₂ | 415.0 | 24.9 | 定量的 |
| 278 | 963 | C ₂₁ H ₂₄ C ₁ N ₃ O ₃ | 402.0 | 4.4 | 22 |
| 279 | 964 | C ₂₂ H ₂₄ C ₁ N ₃ O ₄ | 430.0 | 29.5 | 定量的 |
| 280 | 965 | C ₂₃ H ₂₆ C ₁ N ₃ O ₄ | 444.0 | 27.2 | 定量的 |
| 281 | 966 | C ₂₂ H ₂₄ C ₁ N ₃ O ₃ | 414.0 | 27.0 | 定量的 |
| 282 | 967 | C ₂₃ H ₂₆ C ₁ N ₃ O ₃ | 428.0 | 27.0 | 定量的 |
| 283 | 968 | C ₂₂ H ₂₃ C ₁ N ₄ O ₂ | 411.0 | 21.4 | 定量的 |
| 284 | 969 | C ₂₃ H ₂₅ C ₁ N ₄ O ₂ | 425.0 | 27.6 | 定量的 |
| 285 | 970 | C ₂₂ H ₂₇ C ₁ N ₄ O ₂ | 415.0 | 28.6 | 定量的 |
| 286 | 971 | C ₂₃ H ₂₉ C ₁ N ₄ O ₂ | 429.0 | 27.9 | 定量的 |
| 287 | 972 | C ₂₀ H ₂₃ C ₁ N ₄ O ₂ | 387.0 | 26.2 | 定量的 |
| 288 | 973 | C ₂₁ H ₂₅ C ₁ N ₄ O ₂ | 401.0 | 26.8 | 定量的 |
| 289 | 974 | C ₂₀ H ₂₃ C ₁ N ₄ O ₂ | 387.0 | 26.6 | 定量的 |
| 290 | 975 | C ₂₁ H ₂₅ C ₁ N ₄ O ₂ | 401.0 | 28.2 | 定量的 |
| 291 | 976 | C ₂₂ H ₂₃ C ₁ N ₄ O ₂ | 411.0 | 29.2 | 定量的 |
| 292 | 977 | C ₂₃ H ₂₅ C ₁ N ₄ O ₂ | 425.0 | 29.5 | 定量的 |
| 293 | 978 | C ₂₀ H ₂₁ C ₁ N ₆ O ₂ | 413.0 | 2.2 | 11 |
| 294 | 979 | C ₂₁ H ₂₃ C ₁ N ₆ O ₂ | 427.0 | 10.2 | 48 |
| 295 | 980 | C ₂₂ H ₂₅ C ₁ N ₄ O ₃ | 429.0 | 28.8 | 定量的 |
| 296 | 981 | C ₂₃ H ₂₇ C ₁ N ₄ O ₃ | 443.0 | 11.9 | 54 |
| 297 | 982 | C ₂₂ H ₂₇ C ₁ N ₄ O ₂ | 415.0 | 27.4 | 定量的 |
| 298 | 983 | C ₂₃ H ₂₉ C ₁ N ₄ O ₂ | 429.5 | 28.1 | 定量的 |

| | | | | | |
|-----|------|---------------------|-------|-------|-----|
| 299 | 984 | C21 H24 Cl N3 O3 | 402.0 | 27.7 | 定量的 |
| 300 | 985 | C22 H26 Cl N3 O3 | 416.0 | 28.6 | 定量的 |
| 301 | 1149 | C21 H28 N4 O4 | 401 | 15.5* | 38 |
| 302 | 1150 | C21 H28 N4 O3 | 385 | 10.9* | 28 |
| 303 | 1151 | C21 H25 F3 N4 O3 | 439 | 17.3* | 39 |
| 304 | 1152 | C21 H24 F N5 O3 | 415 | 12.7* | 30 |
| 305 | 1153 | C21 H24 Cl N5 O3 | 430 | 17.5* | 41 |
| 306 | 1154 | C22 H27 N5 O3 | 410 | 20.6* | 50 |
| 307 | 1155 | C19 H23 F3 N4 O4 | 429 | 13.8* | 32 |
| 308 | 1156 | C21 H30 N4 O4 | 403 | 17.7* | 43 |
| 309 | 1157 | C18 H24 N4 O3 S2 | 409 | 12.6* | 30 |
| 310 | 1158 | C19 H23 Cl2 N5 O3 | 440 | 16.9* | 38 |
| 311 | 1159 | C22 H31 N5 O6 | 462 | 38.6* | 85 |
| 312 | 1160 | C20 H26 Br N5 O3 | 464 | 20.4 | 45 |
| 313 | 1289 | C20 H27 N5 O4 | 403 | 5.8* | 14 |
| 314 | 1290 | C21 H29 N5 O3 | 400 | 6.9* | 17 |
| 315 | 1291 | C24 H28 N4 O2 | 405 | 22.4 | 68 |
| 316 | 1292 | C22 H27 Br N4 O2 | 461 | 23.8 | 15 |
| 317 | 1293 | C22 H23 F4 N3 O2 | 438 | 20.9 | 59 |
| 318 | 1294 | C22 H23 F4 N3 O2 | 438 | 20.8 | 59 |
| 319 | 1295 | C23 H31 N3 O3 | 398 | 17.5 | 54 |
| 320 | 1296 | C20 H25 N3 O2 S2 | 404 | 18.8 | 58 |
| 321 | 1297 | C21 H24 F3 N3 O3 | 424 | 18.1 | 53 |
| 322 | 1388 | C21 H32 N6 O3 | 417 | 7.4* | 24 |
| 323 | 1389 | C19 H22 N6 O4 | 399 | 15.2 | 48 |
| 324 | 1401 | C23 H25 Cl N4 O2 | 425 | 8.3* | 16 |
| 325 | 1402 | C24 H32 N4 O5 | 457 | 8.3* | 15 |
| 326 | 1403 | C20 H24 N4 O2 | 353 | 14.8 | 52 |
| 327 | 1404 | C20 H24 N4 O2 | 353 | 17.0 | 60 |
| 328 | 1405 | C21 H26 N4 O2 S | 399 | 17.3 | 54 |
| 329 | 1407 | C22 H28 N4 O2 S | 413 | 19.1 | 57 |
| 330 | 1410 | C19 H24 N4 O3 | 357 | 9.7* | 59 |
| 331 | 1769 | C22 H26 Cl F3 N4 O5 | 519 | 11.6* | 20 |
| 332 | 1770 | C26 H28 Cl2 N6 O4 | 559 | 13.1* | 21 |
| 333 | 1771 | C26 H37 N5 O4 | 484 | 12.7* | 23 |
| 334 | 1772 | C28 H39 N5 O4 | 510 | 5.5* | 9 |
| 335 | 1773 | C28 H37 N5 O4 | 509 | 6.2* | 11 |
| 336 | 1774 | C28 H34 N6 O6 | 551 | 13.6* | 22 |
| 337 | 2039 | C19 H24 N4 O2 | 341 | 5.2* | 14 |

| | | | | | |
|-----|------|------------------|-----|-------|----|
| 338 | 2040 | C22 H27 N3 O4 | 398 | 2.0* | 5 |
| 339 | 2041 | C23 H29 N3 O3 | 396 | 6.2* | 15 |
| 340 | 2042 | C25 H37 N3 O2 | 413 | 2.6* | 6 |
| 341 | 2043 | C24 H31 N3 O2 | 394 | 6.8* | 17 |
| 342 | 2044 | C25 H28 N4 O4 | 449 | 8.7* | 16 |
| 343 | 2045 | C26 H29 Cl N6 O4 | 525 | 11.4* | 19 |
| 344 | 2046 | C27 H32 N6 O4 | 505 | 7.7* | 13 |
| 345 | 2047 | C28 H32 N4 O4 | 489 | 10.0* | 18 |
| 346 | 2048 | C28 H37 N5 O5 | 524 | 3.7* | 6 |
| 347 | 2049 | C28 H37 N5 O4 | 509 | 5.3* | 9 |

*トリフルオロ酢酸塩の収率。

[実施例 348] (R) - 1 - (4-クロロベンジル) - 3 - [[N - (2-アミノ - 5-クロロベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (化合物番号 108)

5 4) の合成

(R) - 1 - (4-クロロベンジル) - 3 - (グリシルアミノ) ピロリジン (0.050 mmol) のクロロホルム (2 mL) 溶液に、2-アミノ - 5-クロロ安息香酸 (0.060 mL) とジイソプロピルカルボジイミド (0.060 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。この混合液を、Varian

10 an™ SCX カラムに負荷し、メタノール (15 mL) で洗浄した。生成物を、2 M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液を用いて溶出し、濃縮することにより、(R) - 1 - (4-クロロベンジル) - 3 - [N - [2-アミノ - 5-クロロベンゾイル] グリシル] アミノ] ピロリジン (化合物番号 1084) を得た (12.7 mg、60%)。純度は、RPLC/MS で求めた (87%)。ESI/MS m/e

15 421.0 (M⁺ + H, C₂₀H₂₂C₁₂N₄O₂)

[実施例 349 - 361]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例 348 の方法に従って合成した。原料のアミンが残存している場合には、イソシアナトメチル化ポリスチレン (50 mg) のクロロホルム (1 mL) 溶液を加えて室温で反応させ、濾過、濃縮することによって目的物を得た。ESI/MS データ、收量、および收率を表 6 にまとめた。

表 6

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|---|------------|---------|--------|
| 349 | 1085 | C ₂₀ H ₂₂ ClN ₅ O ₄ | 432.0 | 4.1 | 19 |
| 350 | 1086 | C ₂₀ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ | 387.0 | 7.9 | 41 |
| 351 | 1087 | C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ | 411.0 | 15.0 | 73 |
| 352 | 1088 | C ₁₈ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ | 362.0 | 12.9 | 71 |
| 353 | 1089 | C ₂₂ H ₂₂ ClFN ₄ O ₂ | 429.0 | 16.0 | 75 |
| 354 | 1090 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ | 416.0 | 15.8 | 76 |
| 355 | 1091 | C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₂ | 435.0 | 10.9 | 50 |
| 356 | 1092 | C ₂₁ H ₂₄ ClN ₅ O ₄ | 446.0 | 7.9 | 35 |
| 357 | 1093 | C ₂₁ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ | 401.0 | 9.5 | 47 |
| 358 | 1094 | C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ | 425.0 | 15.8 | 74 |
| 359 | 1095 | C ₁₉ H ₂₂ ClN ₃ O ₃ | 376.0 | 13.5 | 72 |
| 360 | 1096 | C ₂₃ H ₂₄ ClFN ₄ O ₂ | 443.0 | 11.8 | 53 |
| 361 | 1097 | C ₂₃ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ | 430.0 | 15.1 | 70 |

[実施例 362] (R) -1- (4-クロロベンジル) -3- [[N- (3-ブロモ-4-メチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (化合物番号 1098) の合成

(R) -1- (4-クロロベンジル) -3- (グリシルアミノ) ピロリジン (0. 050 mmol) のクロロホルム (1. 35 mL) と t e r t -ブタノール (0. 15 mL) の溶液に、3-ブロモ-4-メチル安息香酸 (0. 060 mL) 、ジイソプロピルカルボジイミド (0. 060 mmol) およびHOBt (0. 060 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。この混合液を、Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノール／クロロホルム = 1 : 1 (12 mL) とメタノール (12 mL) で洗浄した。生成物を、2M NH₃のメタノール (5 mL) 溶液を用いて溶出し、濃縮することにより、(R) -1- (4-クロロベンジル) -3- [[N- (3-ブロモ-4-メチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (化合物番号 1098) (11. 6 mg、50%) を得た。純度は、RPLC/MSで求めた (94%)。ESI/MS m/e 466. 0 (M⁺ + H, C₂₁H₂₃BrC₁N₃O₂)

[実施例 363-572]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例362の方法に従って合成した。必要であれば、分取TLCにより精製し、目的物を得た。ESI/MSデータ、収量、および収率を表7にまとめた。

下記の3化合物は、それぞれ、化合物番号1415、1416、および1417
5 の副生成物として得られた。

化合物番号1419 : 7. 9 mg、収率38%、ESI/MS m/e 419
. 0 ($C_{20}H_{23}ClN_4O_2S$)

化合物番号1420 : 7. 1 mg、収率36%、ESI/MS m/e 399
. 2 ($C_{23}H_{26}N_4O_2S$)

10 化合物番号1421 : 7. 4 mg、収率37%、ESI/MS m/e 404
. 2 ($C_{19}H_{25}N_5O_3S$)

表 7

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|---------------------------|------------|---------|--------|
| 363 | 1099 | $C_{20}H_{20}BrClFN_3O_2$ | 470.0 | 3.1 | 13 |
| 364 | 1100 | $C_{20}H_{20}Cl_2FN_3O_2$ | 424.0 | 3.1 | 15 |
| 365 | 1101 | $C_{21}H_{23}ClIN_3O_2$ | 512.0 | 12.5 | 49 |
| 366 | 1102 | $C_{21}H_{23}ClN_4O_4$ | 431.2 | 7.7 | 36 |
| 367 | 1103 | $C_{22}H_{26}BrN_3O_2$ | 446.0 | 13.8 | 62 |
| 368 | 1104 | $C_{21}H_{23}BrFN_3O_2$ | 450.0 | 16.5 | 74 |
| 369 | 1105 | $C_{21}H_{23}ClEN_3O_2$ | 404.2 | 14.7 | 73 |
| 370 | 1106 | $C_{22}H_{26}IN_3O_2$ | 492.0 | 18.5 | 75 |
| 371 | 1107 | $C_{22}H_{26}N_4O_4$ | 411.2 | 15.2 | 74 |
| 372 | 1108 | $C_{20}H_{25}BrN_4O_3$ | 449.0 | 12.8 | 57 |
| 373 | 1109 | $C_{19}H_{22}BrFN_4O_3$ | 455.0 | 16.2 | 71 |
| 374 | 1110 | $C_{19}H_{22}ClFN_4O_3$ | 409.2 | 14.4 | 70 |
| 375 | 1111 | $C_{20}H_{25}IN_4O_3$ | 497.0 | 17.9 | 72 |
| 376 | 1112 | $C_{20}H_{25}N_5O_5$ | 416.2 | 14.9 | 72 |
| 377 | 1113 | $C_{23}H_{27}BrClN_3O_2$ | 494.0 | 16.1 | 65 |
| 378 | 1114 | $C_{22}H_{24}BrClFN_3O_2$ | 498.0 | 20.2 | 81 |
| 379 | 1115 | $C_{22}H_{24}Cl_2FN_3O_2$ | 452.2 | 18.6 | 82 |
| 380 | 1116 | $C_{23}H_{27}ClIN_3O_2$ | 539.1 | 21.9 | 81 |
| 381 | 1117 | $C_{23}H_{27}ClN_4O_4$ | 459.2 | 18.7 | 81 |
| 382 | 1171 | $C_{21}H_{23}BrClN_3O_2$ | 466.0 | 4.9 | 21 |
| 383 | 1172 | $C_{22}H_{23}ClN_4O_3$ | 427.2 | 16.1 | 75 |

| | | | | | |
|-----|------|------------------------------|-------|------|-----|
| 384 | 1173 | <chem>C23H25ClN4O3</chem> | 441.2 | 22.8 | 定量的 |
| 385 | 1174 | <chem>C20H22ClFN4O2</chem> | 405.2 | 21.4 | 定量的 |
| 386 | 1175 | <chem>C22H26BrN3O2</chem> | 446.0 | 15.8 | 71 |
| 387 | 1176 | <chem>C23H26N4O3</chem> | 407.2 | 17.6 | 87 |
| 388 | 1177 | <chem>C24H28N4O3</chem> | 421.2 | 20.2 | 96 |
| 389 | 1178 | <chem>C21H25FN4O2</chem> | 385.0 | 16.2 | 84 |
| 390 | 1179 | <chem>C21H25N5O4</chem> | 412.2 | 2.3 | 11 |
| 391 | 1180 | <chem>C23H26N4O2</chem> | 391.0 | 21.6 | 定量的 |
| 392 | 1181 | <chem>C20H25BrN4O3</chem> | 451.0 | 20.1 | 89 |
| 393 | 1182 | <chem>C21H25N5O4</chem> | 412.2 | 13.3 | 65 |
| 394 | 1183 | <chem>C22H27N5O4</chem> | 426.2 | 20.9 | 98 |
| 395 | 1184 | <chem>C19H24FN5O3</chem> | 390.0 | 20.0 | 定量的 |
| 396 | 1185 | <chem>C19H24N6O5</chem> | 417.2 | 18.2 | 87 |
| 397 | 1186 | <chem>C21H25N5O3</chem> | 396.2 | 17.6 | 89 |
| 398 | 1187 | <chem>C23H27BrClN3O2</chem> | 494.0 | 22.1 | 90 |
| 399 | 1188 | <chem>C24H27ClN4O3</chem> | 455.2 | 17.2 | 76 |
| 400 | 1189 | <chem>C25H29ClN4O3</chem> | 469.2 | 21.1 | 90 |
| 401 | 1190 | <chem>C22H26ClFN4O2</chem> | 433.2 | 20.4 | 94 |
| 402 | 1217 | <chem>C21H20Cl2F3N3O2</chem> | 474.0 | 38.5 | 81 |
| 403 | 1218 | <chem>C21H23ClFN3O2</chem> | 404.2 | 35.6 | 88 |
| 404 | 1219 | <chem>C21H23Cl2N3O2</chem> | 420.0 | 3.7 | 9 |
| 405 | 1220 | <chem>C20H22ClIN4O2</chem> | 513.0 | 53.0 | 定量的 |
| 406 | 1221 | <chem>C20H21ClF2N4O2</chem> | 423.0 | 38.7 | 92 |
| 407 | 1222 | <chem>C19H23ClN4O2</chem> | 375.2 | 33.6 | 90 |
| 408 | 1223 | <chem>C26H26ClN3O2S</chem> | 496.0 | 43.7 | 88 |
| 409 | 1224 | <chem>C20H21ClN4O5</chem> | 433.0 | 40.6 | 94 |
| 410 | 1225 | <chem>C22H23ClF3N3O2</chem> | 454.2 | 18.4 | 41 |
| 411 | 1226 | <chem>C22H26FN3O2</chem> | 384.0 | 17.1 | 45 |
| 412 | 1227 | <chem>C22H26ClN3O2</chem> | 400.2 | 17.5 | 44 |
| 413 | 1228 | <chem>C21H25IN4O2</chem> | 493.0 | 23.3 | 47 |
| 414 | 1229 | <chem>C21H24F2N4O2</chem> | 403.2 | 18.4 | 46 |
| 415 | 1230 | <chem>C20H26N4O2</chem> | 355.2 | 15.7 | 44 |
| 416 | 1231 | <chem>C27H29N3O2S</chem> | 476.0 | 20.9 | 88 |
| 417 | 1232 | <chem>C21H24N4O5</chem> | 413.0 | 19.9 | 96 |
| 418 | 1233 | <chem>C20H22ClF3N4O3</chem> | 459.0 | 19.4 | 85 |
| 419 | 1234 | <chem>C20H25FN4O3</chem> | 389.0 | 17.8 | 92 |
| 420 | 1235 | <chem>C20H25ClN4O3</chem> | 405.2 | 18.7 | 92 |
| 421 | 1236 | <chem>C19H24IN5O3</chem> | 498.0 | 23.9 | 96 |
| 422 | 1237 | <chem>C19H23F2N5O3</chem> | 408.2 | 19.0 | 93 |

| | | | | | |
|-----|------|--|-------|------|-----|
| 423 | 1238 | C ₁₈ H ₂₅ N ₅ O ₃ | 360.0 | 16.3 | 91 |
| 424 | 1239 | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃ S | 481.2 | 21.4 | 89 |
| 425 | 1240 | C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O ₆ | 418.0 | 19.9 | 95 |
| 426 | 1241 | C ₂₃ H ₂₄ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 502.0 | 22.5 | 90 |
| 427 | 1242 | C ₂₃ H ₂₇ ClFN ₃ O ₂ | 432.2 | 21.2 | 98 |
| 428 | 1243 | C ₂₃ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 448.0 | 21.6 | 96 |
| 429 | 1244 | C ₂₂ H ₂₆ ClIN ₄ O ₂ | 541.0 | 26.4 | 98 |
| 430 | 1245 | C ₂₂ H ₂₅ ClF ₂ N ₄ O ₂ | 451.0 | 21.3 | 94 |
| 431 | 1246 | C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ | 403.2 | 19.4 | 96 |
| 432 | 1247 | C ₂₈ H ₃₀ ClN ₃ O ₂ S | 524.0 | 24.7 | 94 |
| 433 | 1248 | C ₂₂ H ₂₅ ClN ₄ O ₅ | 461.0 | 20.7 | 90 |
| 434 | 1249 | C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ | 451.0 | 7.4 | 33 |
| 435 | 1250 | C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ | 431.2 | 15.5 | 72 |
| 436 | 1251 | C ₁₉ H ₂₂ ClN ₅ O ₅ | 436.0 | 22.9 | 定量的 |
| 437 | 1252 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₂ | 414.2 | 17.9 | 86 |
| 438 | 1253 | C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 394.2 | 15.8 | 80 |
| 439 | 1254 | C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 399.2 | 17.3 | 87 |
| 440 | 1255 | C ₂₀ H ₂₂ BrClN ₄ O ₂ | 467.0 | 21.3 | 91 |
| 441 | 1256 | C ₂₁ H ₂₅ BrN ₄ O ₂ | 445.0 | 20.7 | 93 |
| 442 | 1257 | C ₁₉ H ₂₄ BrN ₅ O ₃ | 450.0 | 21.8 | 97 |
| 443 | 1258 | C ₂₁ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ | 401.2 | 18.1 | 90 |
| 444 | 1259 | C ₁₉ H ₂₄ ClN ₅ O ₃ | 406.0 | 20.1 | 99 |
| 445 | 1260 | C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₃ | 396.2 | 16.8 | 85 |
| 446 | 1261 | C ₂₃ H ₃₀ ClN ₃ O ₃ | 432.2 | 19.8 | 92 |
| 447 | 1262 | C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₃ | 412.2 | 17.4 | 85 |
| 448 | 1263 | C ₂₂ H ₃₂ N ₄ O ₄ | 417.2 | 18.7 | 90 |
| 449 | 1264 | C ₂₅ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ | 452.2 | 29.1 | 定量的 |
| 450 | 1265 | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₃ | 432.2 | 18.1 | 84 |
| 451 | 1266 | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄ | 437.2 | 19.3 | 88 |
| 452 | 1267 | C ₂₃ H ₂₂ ClF ₃ N ₄ O ₃ | 495.2 | 20.6 | 83 |
| 453 | 1268 | C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₃ | 436.0 | 17.5 | 80 |
| 454 | 1269 | C ₂₀ H ₂₁ BrClN ₃ O ₃ | 468.0 | 19.2 | 82 |
| 455 | 1270 | C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₃ | 422.2 | 17.3 | 82 |
| 456 | 1271 | C ₂₀ H ₂₀ ClFN ₄ O ₄ | 435.0 | 17.1 | 79 |
| 457 | 1272 | C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₃ | 475.2 | 21.7 | 91 |
| 458 | 1273 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ | 416.2 | 17.8 | 86 |
| 459 | 1274 | C ₂₁ H ₂₄ BrN ₃ O ₃ | 448.0 | 19.5 | 87 |
| 460 | 1275 | C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ | 402.2 | 16.7 | 83 |
| 461 | 1276 | C ₂₁ H ₂₃ FN ₄ O ₄ | 415.2 | 18.1 | 87 |

| | | | | | |
|-----|------|---|-------|------|-----|
| 462 | 1277 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₅ O ₄ | 480.2 | 20.3 | 85 |
| 463 | 1278 | C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ | 421.2 | 18.6 | 88 |
| 464 | 1279 | C ₁₉ H ₂₃ BrN ₄ O ₄ | 451.0 | 21.3 | 94 |
| 465 | 1280 | C ₁₉ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ | 407.2 | 19.1 | 94 |
| 466 | 1281 | C ₁₉ H ₂₂ FN ₅ O ₅ | 420.2 | 19.1 | 91 |
| 467 | 1282 | C ₂₅ H ₂₆ ClF ₃ N ₄ O ₃ | 523.2 | 25.0 | 96 |
| 468 | 1283 | C ₂₃ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₃ | 464.2 | 12.2 | 53 |
| 469 | 1284 | C ₂₂ H ₂₅ BrClN ₃ O ₃ | 496.0 | 24.1 | 97 |
| 470 | 1285 | C ₂₂ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₃ | 450.2 | 21.8 | 97 |
| 471 | 1321 | C ₂₀ H ₂₀ BrCl ₂ N ₃ O ₂ | 486.0 | 5.1 | 21 |
| 472 | 1322 | C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 420.0 | 10.5 | 50 |
| 473 | 1323 | C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ IN ₃ O ₂ | 532.0 | 7.1 | 27 |
| 474 | 1324 | C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ | 402.2 | 22.2 | 定量的 |
| 475 | 1325 | C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ | 476.0 | 22.2 | 93 |
| 476 | 1326 | C ₂₀ H ₂₁ ClIN ₃ O ₃ | 514.0 | 26.9 | 定量的 |
| 477 | 1327 | C ₂₁ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ | 401.2 | 24.2 | 定量的 |
| 478 | 1328 | C ₂₁ H ₂₃ BrClN ₃ O ₂ | 466.0 | 23.1 | 99 |
| 479 | 1329 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 400.2 | 16.4 | 82 |
| 480 | 1330 | C ₂₁ H ₂₃ ClIN ₃ O ₂ | 512.2 | 20.8 | 81 |
| 481 | 1331 | C ₂₁ H ₂₄ N ₃ O ₃ | 382.2 | 19.6 | 定量的 |
| 482 | 1332 | C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₃ | 456.2 | 21.1 | 93 |
| 483 | 1333 | C ₂₁ H ₂₄ IN ₃ O ₃ | 494.0 | 25.3 | 定量的 |
| 484 | 1334 | C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 381.2 | 19.0 | 定量的 |
| 485 | 1335 | C ₁₉ H ₂₂ BrClN ₄ O ₃ | 471.0 | 25.8 | 定量的 |
| 486 | 1336 | C ₂₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₃ | 405.2 | 18.5 | 91 |
| 487 | 1337 | C ₁₉ H ₂₂ ClIN ₄ O ₃ | 517.0 | 23.1 | 89 |
| 488 | 1338 | C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₄ | 387.2 | 20.6 | 定量的 |
| 489 | 1339 | C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₄ | 461.2 | 23.7 | 定量的 |
| 490 | 1340 | C ₁₉ H ₂₃ IN ₄ O ₄ | 499.0 | 28.2 | 定量的 |
| 491 | 1341 | C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₄ | 386.0 | 20.5 | 定量的 |
| 492 | 1342 | C ₂₂ H ₂₄ BrCl ₂ N ₃ O ₂ | 514.0 | 27.2 | 定量的 |
| 493 | 1343 | C ₂₃ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 448.0 | 21.4 | 95 |
| 494 | 1344 | C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ IN ₃ O ₂ | 560.0 | 27.0 | 96 |
| 495 | 1345 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₃ | 430.2 | 23.8 | 定量的 |
| 496 | 1346 | C ₂₂ H ₂₅ ClIN ₃ O ₃ | 542.0 | 29.4 | 定量的 |
| 497 | 1347 | C ₁₉ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ S | 392.0 | 16.9 | 43 |
| 498 | 1348 | C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₂ S | 372.2 | 6.9 | 19 |
| 499 | 1349 | C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₃ S | 377.2 | 8.1 | 43 |
| 500 | 1350 | C ₂₁ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ S | 420.0 | 13.0 | 62 |

| | | | | | |
|-----|------|--|-------|------|-----|
| 501 | 1351 | C ₂₂ H ₂₄ BrClN ₄ O ₃ | 509.2 | 5.0 | 10 |
| 502 | 1352 | C ₂₃ H ₂₇ BrN ₄ O ₃ | 489.2 | 3.6 | 15 |
| 503 | 1353 | C ₂₁ H ₂₆ BrN ₅ O ₄ | 494.0 | 2.8 | 11 |
| 504 | 1354 | C ₂₄ H ₂₈ BrClN ₄ O ₃ | 537.2 | 5.2 | 19 |
| 505 | 1355 | C ₂₁ H ₂₂ ClN ₅ O ₂ | 412.0 | 25.5 | 定量的 |
| 506 | 1356 | C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂ | 392.0 | 16.5 | 84 |
| 507 | 1357 | C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₃ | 397.2 | 19.9 | 定量的 |
| 508 | 1358 | C ₂₃ H ₂₆ ClN ₅ O ₂ | 440.2 | 21.8 | 99 |
| 509 | 1368 | C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 474.0 | 18.4 | 78 |
| 510 | 1369 | C ₂₄ H ₂₄ ClF ₆ IN ₃ O ₄ | 568.0 | 24.1 | 85 |
| 511 | 1370 | C ₁₈ H ₁₉ BrClN ₃ O ₂ S | 458.0 | 19.4 | 85 |
| 512 | 1371 | C ₂₆ H ₂₆ ClN ₃ O ₄ S | 512.2 | 22.1 | 86 |
| 513 | 1372 | C ₂₆ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 448.0 | 19.1 | 85 |
| 514 | 1373 | C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 454.2 | 16.2 | 71 |
| 515 | 1374 | C ₂₅ H ₂₇ F ₆ IN ₃ O ₄ | 548.2 | 22.1 | 81 |
| 516 | 1375 | C ₁₉ H ₂₂ BrN ₃ O ₂ S | 436.0 | 17.1 | 78 |
| 517 | 1376 | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₄ S | 492.0 | 19.4 | 79 |
| 518 | 1377 | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 428.2 | 18.1 | 85 |
| 519 | 1378 | C ₂₀ H ₂₂ ClF ₃ N ₄ O ₃ | 459.0 | 17.3 | 75 |
| 520 | 1379 | C ₂₃ H ₂₆ F ₆ IN ₄ O ₅ | 553.2 | 21.0 | 76 |
| 521 | 1380 | C ₁₇ H ₂₁ BrN ₄ O ₃ S | 443.0 | 16.4 | 74 |
| 522 | 1381 | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₅ S | 497.0 | 18.4 | 74 |
| 523 | 1382 | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃ | 433.2 | 17.3 | 80 |
| 524 | 1383 | C ₂₃ H ₂₄ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 502.0 | 20.0 | 80 |
| 525 | 1384 | C ₂₀ H ₂₃ BrClN ₃ O ₂ S | 486.0 | 21.0 | 87 |
| 526 | 1385 | C ₂₈ H ₃₀ ClN ₃ O ₄ S | 540.2 | 23.8 | 88 |
| 527 | 1386 | C ₂₈ H ₃₀ ClN ₃ O ₂ | 476.0 | 20.0 | 84 |
| 528 | 1411 | C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₃ | 463.0 | 0.4 | 2 |
| 529 | 1412 | C ₂₃ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ | 443.0 | 1.3 | 6 |
| 530 | 1413 | C ₂₁ H ₂₆ ClN ₅ O ₄ | 448.0 | 1.1 | 5 |
| 531 | 1414 | C ₂₄ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₃ | 491.0 | 0.8 | 3 |
| 532 | 1415 | C ₂₁ H ₂₂ ClN ₅ O ₂ S | 444.0 | 6.8 | 31 |
| 533 | 1416 | C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂ S | 424.0 | 4.8 | 23 |
| 534 | 1417 | C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₃ S | 429.2 | 4.5 | 21 |
| 535 | 1418 | C ₂₃ H ₂₆ ClN ₅ O ₂ S | 472.0 | 10.4 | 44 |
| 536 | 1423 | C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ | 476.0 | 23.9 | 定量的 |
| 537 | 1424 | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₄ S | 456.2 | 28.0 | 定量的 |
| 538 | 1425 | C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₄ | 461.2 | 22.3 | 97 |
| 539 | 1426 | C ₂₉ H ₃₀ ClN ₃ O ₃ | 504.2 | 26.8 | 定量的 |

| | | | | | |
|-----|------|-----------------------|-------|------|-----|
| 540 | 1583 | C21 H22 Cl F3 N4 O2 | 455.0 | 14.6 | 64 |
| 541 | 1584 | C21 H22 Cl F3 N4 O3 | 471.0 | 17.4 | 74 |
| 542 | 1585 | C19 H20 Br Cl N4 O2 | 453.0 | 15.6 | 69 |
| 543 | 1586 | C19 H20 Cl2 N4 O2 | 407.2 | 2.3 | 11 |
| 544 | 1587 | C26 H26 Cl N3 O3 | 464.0 | 15.4 | 66 |
| 545 | 1588 | C20 H23 Cl N4 O2 | 387.0 | 14.8 | 77 |
| 546 | 1589 | C22 H25 F3 N4 O2 | 435.2 | 11.1 | 51 |
| 547 | 1590 | C20 H25 F3 N4 O3 | 451.2 | 16.3 | 72 |
| 548 | 1591 | C20 H23 Br N4 O2 | 433.0 | 15.4 | 71 |
| 549 | 1592 | C20 H23 Cl N4 O2 | 387.0 | 15.6 | 81 |
| 550 | 1593 | C27 H29 N3 O3 | 444.2 | 14.8 | 67 |
| 551 | 1594 | C20 H24 F3 N5 O3 | 440.2 | 16.2 | 74 |
| 552 | 1595 | C20 H24 F3 N5 O4 | 456.2 | 15.4 | 68 |
| 553 | 1596 | C18 H22 Br N5 O3 | 436.0 | 15.6 | 72 |
| 554 | 1597 | C18 H22 Cl N5 O3 | 391.8 | 14.4 | 73 |
| 555 | 1598 | C25 H28 N4 O4 | 449.2 | 15.9 | 71 |
| 556 | 1599 | C19 H25 N5 O3 | 372.2 | 15.8 | 85 |
| 557 | 1606 | C21 H21 Cl F3 N3 O2 S | 472.0 | 17.0 | 72 |
| 558 | 1607 | C21 H21 Cl F3 N3 O2 S | 452.2 | 15.3 | 68 |
| 559 | 1608 | C20 H23 F3 N4 O3 S | 457.2 | 15.9 | 70 |
| 560 | 1660 | C21 H22 Br F3 N4 O2 | 501.0 | 19.0 | 76 |
| 561 | 1661 | C21 H22 Br F3 N4 O3 | 517.0 | 16.2 | 63 |
| 562 | 1662 | C20 H21 Br F2 N4 O2 | 469.0 | 15.1 | 65 |
| 563 | 1663 | C20 H22 Br Cl N4 O2 | 467.0 | 14.5 | 62 |
| 564 | 1692 | C20 H23 Br2 N3 O3 | 514 | 7.3 | 28 |
| 565 | 1693 | C22 H26 F2 N4 O2 | 417 | 16.2 | 78 |
| 566 | 1694 | C22 H27 F N4 O2 | 399 | 21.8 | 定量的 |
| 567 | 1695 | C22 H27 Br N4 O2 | 459 | 24.5 | 定量的 |
| 568 | 1696 | C22 H27 I N4 O2 | 507 | 27.4 | 定量的 |
| 569 | 1697 | C22 H27 Cl N4 O2 | 415 | 22.1 | 定量的 |
| 570 | 1698 | C23 H27 F3 N4 O3 | 465 | 24.3 | 定量的 |
| 571 | 1699 | C23 H27 F3 N4 O2 | 449 | 25.3 | 定量的 |
| 572 | 1700 | C22 H25 Br Cl N3 O2 | 480 | 17.8 | 74 |

例えば、化合物番号1583は、下記のNMRを示した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.64-1.72 (m, 1 H), 2.20-2.30 (m, 1 H), 2.41-2.51 (m, 2 H), 2.71-2.78 (m, 2 H), 3.59 (dd, J = 15.4, 12.9 Hz, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 4.35-4.41 (m, 1 H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.29 (s, 4 H), 7.40 (dd, J = 8

.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 0.96 Hz, 1 H)

[参考例4] (S) - 3 - [N - [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] グリシル] アミノピロリジンの合成

(S) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [N - [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] グリシル] アミノピロリジン (2.93 g, 6.66 mmol) と Pd (OH)₂ の、5%蟻酸/メタノール (70 mL) 懸濁液を 60°C で 3 時間攪拌した。パラジウム触媒をセライト濾過により除去し、濾液を濃縮した。この残査に 2M NaOH 溶液 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。抽出物を合わせて食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥、濾過、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン = 85 : 10 : 5 - 60 : 30 : 5) で精製することにより、(S) - 3 - [N - [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] グリシル] アミノピロリジン (1.70 g, 81%) を油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 1.76 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 2.07-2.25 (m, 1 H), 2.81-2.98 (m, 2 H), 3.02-3.11 (m, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 4.41 (br, 1 H), 6.90 (br, 1 H), 7.45 (br, 1 H), 7.58 (dd, J = 7.3 および 7.3 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H); ESI/MS m/e 316.0 (M⁺ + H, C₁₄H₁₆F₃N₃O₂)

さらに、(R) - 3 - [N - [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] グリシル] アミノピロリジンを対応する原料および反応剤を用いて前記の方法に従って合成した。1.49 g, 68%；生成物は、(S) - 異性体のものと同じ¹H NMR と ESI/MS を示した。

さらに、(R) - 3 - [N - [2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] グリシル] アミノピロリジンを対応する原料および反応剤を用いて前記の方法に従って合成した。316 mg, 93%；ESI/MS m/e 331.2 (M⁺ + H, C₁₄H₁₇F₃N₄O₂)

さらに、(R) - 3 - [N - [2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル] グリシル] アミノピロリジンを対応する原料および反応剤を用いて前記の方法に従って合成した。定量的収率；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.51 (s, 9 H), 1.60-1.70 (m, 2 H), 2.10-2.25 (m, 1 H), 2.80-2.88 (m, 1 H), 2.89-2.98 (m, 1 H), 3.04-3.18 (m, 2 H), 4.

05 (d, $J = 4.9$ Hz, 2 H), 4.43 (br, 1 H), 6.15 (br, 1 H), 7.03 (br, 1 H), 7.32 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 8.42 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H)

[実施例 573] (R) - 3 - [[N - (2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - (4 -

5 クロロ

ベンジル) ピロリジンの合成

(R) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - (グリシルアミノ) ピロリジン (5.0 g, 18.7 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、トリエチルアミン (2.9 mL, 20.5 mmol)、2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (6.27 g, 20.5 mmol)、EDCI (3.9 g, 20.5 mmol) およびHOBt (2.8 g, 20.5 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物に 2M NaOH 水溶液 (80 mL) を加え、ジクロロメタンで抽出した。この抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥、濾過、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1 - 1 : 4) で精製することにより、(R) - 3 - [[N - (2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - (4 - クロロベンジル) ピロリジン (9.41 g, 91%) を白色アモルファス状固体として得た。ESI/MS m/e 555.2 ($M^+ + H, \text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_4$)

20 [参考例 5] (R) - 3 - [[N - (2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジンの合成

(R) - 3 - [[N - (2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - (4 - クロロベンジル) ピロリジン (6.3 g, 11.4 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1.68 g)、蟻酸 (3.7 mL) およびメタノール (80 mL) の混合物を 50°C で一晩攪拌した。この混合物を室温まで冷却した後、パラジウム触媒をセライト濾過により除去し、濾液を濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、酢酸エチル/メタノール = 5 : 1 - 4 : 1) で精製することにより (R) - 3 - [[N - (2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (4.42 g, 90%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.48 (s, 9 H), 2.0-2.4 (m, 2 H), 3.42-3.71 (m, 5

H), 4.00-4.22 (m, 2 H), 4.56 (br, 1 H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.17 (br, 1 H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.45 (br, 1 H)

[実施例 574] (S) - 1-ベンジル-3-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノピロリジン(化合物番号 239)の合成

5 (S) - 3-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノピロリジン (0.06 mmol) のアセトニトリル (1, 1 mL) 溶液と (ピペリジノメチル) ポリスチレン (2.6-2.8 mmol/g, 30 mg) を、臭化ベンジル (0.050 mmol) のアセトニトリル (0.4 mL) 溶液に加えた。この反応混合物を 45°C で 5 時間攪拌した。混合液を室温まで冷却した後、樹脂を濾過にて除去し、濾液を濃縮した。残査をアセトニトリル (1, 0 mL) に溶解し、フェニルイソシアネート (0.008 mL, 0.05 mmol) を加えた。混合液を室温にて 1 時間攪拌し、Varian™ SCX カラムに負荷し、メタノール (1.5 mL) にて洗浄した。生成物を、2M NH₃ のメタノール (6 mL) 溶液を用いて溶出し、濃縮することにより (S) - 1-ベンジル-3-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノピロリジン(化合物番号 239)を得た (9.0 mg, 44%)。純度を RPLC/MS にて求めた (99%)。ESI/MS m/e 406.0 (M⁺+H, C₂₁H₂₂F₃N₃O₂)

[実施例 575] (R) - 1-(4-ブチルベンジル)-3-[N-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)グリシル]アミノ]ピロリジン(化合物番号 1648)の合成

20 (R) - 3-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノピロリジン (0.050 mmol)、4-ブチルベンズアルデヒド (0.18 mol)、NaBH₃CN (0.23 mmol) およびメタノール (1.85 mL) の混合物に酢酸 (0.060 mL) を加えた。この反応混合物を 60°C で 12 時間攪拌した。室温まで冷却し、Varian™ SCX カラムに負荷し、メタノール (1.5 mL) にて洗浄した。生成物を、2M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液を用いて溶出し、濃縮することにより、(R) - 1-(4-ブチルベンジル)-3-[N-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)グリシル]アミノ]ピロリジン(化合物番号 1648)を得た (20.6 mg, 89%)。純度を RPLC/MS にて求めた (91%)。ESI/MS m/e 462.2 (M⁺+H, C₂₅H₃₀F₃N₃O₂)

[実施例 576-738]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 574 または 575 の方法に従って合成した。必要であれば、分取 TLC またはクロマトグラフィー (HPLC-C₁₈) を用いて精製することにより目的物を得た。E 5 S I / MS データ、収量、および収率を表 8 にまとめた。

表 8

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|--|------------|---------|--------|
| 576 | 240 | C ₂₁ H ₂₁ F ₄ N ₃ O ₂ | 424.0 | 10.2 | 48 |
| 577 | 241 | C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 440.0 | 12.1 | 55 |
| 578 | 242 | C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 474.0 | 13.9 | 59 |
| 579 | 243 | C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 474.0 | 13.8 | 58 |
| 580 | 244 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ | 420.0 | 13.1 | 62 |
| 581 | 245 | C ₂₁ H ₂₁ F ₄ N ₃ O ₂ | 424.0 | 11.9 | 56 |
| 582 | 246 | C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 440.0 | 8.5 | 39 |
| 583 | 247 | C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 474.0 | 10.5 | 44 |
| 584 | 248 | C ₂₂ H ₂₄ CF ₃ N ₃ O ₃ | 436.0 | 11.0 | 51 |
| 585 | 249 | C ₂₂ H ₂₁ ClF ₆ N ₃ O ₂ | 474.0 | 12.8 | 54 |
| 586 | 250 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ | 420.0 | 11.0 | 52 |
| 587 | 251 | C ₂₁ H ₂₁ F ₄ N ₃ O ₂ | 424.0 | 13.5 | 64 |
| 588 | 252 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₃ | 436.0 | 11.8 | 54 |
| 589 | 253 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ | 420.0 | 11.1 | 53 |
| 590 | 254 | C ₂₁ H ₂₀ ClF ₃ N ₄ O ₄ | 485.0 | 2.4 | 10 |
| 591 | 255 | C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₄ | 451.0 | 12.2 | 54 |
| 592 | 256 | C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₄ | 451.0 | 11.4 | 51 |
| 593 | 257 | C ₂₂ H ₂₁ F ₆ N ₃ O ₂ | 474.0 | 11.1 | 47 |
| 594 | 258 | C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₄ | 478.0 | 15.3 | 64 |
| 595 | 259 | C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 420.0 | 6.4 | 31 |
| 596 | 260 | C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 474.0 | 12.1 | 51 |
| 597 | 261 | C ₂₂ H ₂₁ ClF ₆ N ₃ O ₂ | 474.0 | 13.6 | 57 |
| 598 | 262 | C ₂₁ H ₂₁ BrF ₃ N ₃ O ₂ | 484.0 | 15.2 | 63 |
| 599 | 263 | C ₂₁ H ₂₁ BrF ₃ N ₃ O ₂ | 484.0 | 14.5 | 60 |
| 600 | 264 | C ₂₇ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃ | 498.0 | 9.3 | 37 |
| 601 | 265 | C ₂₁ H ₂₁ BrF ₃ N ₃ O ₂ | 484.0 | 11.6 | 48 |
| 602 | 266 | C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₄ | 450.0 | 8.9 | 40 |
| 603 | 267 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₃ | 436.0 | 10.3 | 47 |

262

| | | | | | |
|-----|-----|--|-------|------|----|
| 604 | 268 | C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₃ | 463.0 | 6.3 | 27 |
| 605 | 269 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₄ S | 484.0 | 8.0 | 33 |
| 606 | 270 | C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₄ | 464.0 | 8.9 | 38 |
| 607 | 271 | C ₂₁ H ₂₀ F ₅ N ₃ O ₂ | 442.0 | 6.1 | 28 |
| 608 | 272 | C ₂₁ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₃ | 422.0 | 13.6 | 59 |
| 609 | 273 | C ₂₂ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂ | 431.0 | 12.6 | 59 |
| 610 | 274 | C ₂₂ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂ | 431.0 | 7.7 | 36 |
| 611 | 275 | C ₂₂ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂ | 431.0 | 12.7 | 59 |
| 612 | 276 | C ₂₁ H ₂₀ F ₅ N ₃ O ₂ | 442.0 | 11.7 | 53 |
| 613 | 277 | C ₂₇ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ | 482.0 | 9.5 | 39 |
| 614 | 278 | C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₄ | 464.0 | 13.0 | 56 |
| 615 | 279 | C ₂₂ H ₂₁ F ₆ N ₃ O ₃ | 490.0 | 10.4 | 42 |
| 616 | 280 | C ₂₂ H ₂₁ F ₆ N ₃ O ₃ | 490.0 | 12.0 | 49 |
| 617 | 281 | C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₄ | 450.0 | 4.9 | 22 |
| 618 | 282 | C ₂₅ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₂ | 462.0 | 12.0 | 52 |
| 619 | 283 | C ₂₀ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃ | 425.0 | 8.1 | 38 |
| 620 | 284 | C ₂₇ H ₂₅ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 516.0 | 4.8 | 19 |
| 621 | 285 | C ₂₁ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 406.0 | 4.8 | 24 |
| 622 | 286 | C ₂₁ H ₂₁ F ₄ N ₃ O ₂ | 424.0 | 4.5 | 21 |
| 623 | 287 | C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 440.0 | 5.8 | 26 |
| 624 | 288 | C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 474.0 | 8.1 | 34 |
| 625 | 289 | C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 474.0 | 8.0 | 34 |
| 626 | 290 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ | 420.0 | 6.0 | 29 |
| 627 | 291 | C ₂₁ H ₂₁ F ₄ N ₃ O ₂ | 424.0 | 6.2 | 29 |
| 628 | 292 | C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 440.0 | 4.5 | 20 |
| 629 | 293 | C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 474.0 | 5.1 | 22 |
| 630 | 294 | C ₂₂ H ₂₄ CF ₃ N ₃ O ₃ | 436.0 | 4.2 | 19 |
| 631 | 295 | C ₂₂ H ₂₁ ClF ₆ N ₃ O ₂ | 474.0 | 6.0 | 25 |
| 632 | 296 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ | 420.0 | 4.3 | 21 |
| 633 | 297 | C ₂₁ H ₂₁ F ₄ N ₃ O ₂ | 424.0 | 8.2 | 39 |
| 634 | 298 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₃ | 436.0 | 12.2 | 56 |
| 635 | 299 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ | 420.0 | 8.1 | 39 |
| 636 | 300 | C ₂₁ H ₂₀ ClF ₃ N ₄ O ₄ | 485.0 | 13.7 | 57 |
| 637 | 301 | C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₄ | 451.0 | 15.1 | 67 |
| 638 | 302 | C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₄ | 451.0 | 16.6 | 74 |
| 639 | 303 | C ₂₂ H ₂₁ F ₆ N ₃ O ₂ | 474.0 | 12.6 | 53 |
| 640 | 304 | C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₄ | 478.0 | 14.5 | 61 |
| 641 | 305 | C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 420.0 | 8.4 | 37 |
| 642 | 306 | C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 474.0 | 13.5 | 57 |

| | | | | | |
|-----|------|--|-------|------|----|
| 643 | 307 | C ₂₂ H ₂₁ ClF ₆ N ₃ O ₂ | 474.0 | 3.7 | 16 |
| 644 | 308 | C ₂₁ H ₂₁ BrF ₃ N ₃ O ₂ | 484.0 | 7.2 | 30 |
| 645 | 309 | C ₂₁ H ₂₁ BrF ₃ N ₃ O ₂ | 484.0 | 6.7 | 28 |
| 646 | 310 | C ₂₇ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃ | 498.0 | 4.2 | 17 |
| 647 | 311 | C ₂₁ H ₂₁ BrF ₃ N ₃ O ₂ | 484.0 | 6.3 | 26 |
| 648 | 312 | C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₄ | 450.0 | 2.4 | 11 |
| 649 | 313 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₃ | 436.0 | 1.9 | 9 |
| 650 | 314 | C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₃ | 463.0 | 5.0 | 22 |
| 651 | 315 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₄ S | 484.0 | 2.5 | 10 |
| 652 | 316 | C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₄ | 464.0 | 3.3 | 14 |
| 653 | 317 | C ₂₁ H ₂₀ F ₅ N ₃ O ₂ | 442.0 | 4.5 | 20 |
| 654 | 318 | C ₂₁ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₃ | 422.0 | 7.9 | 34 |
| 655 | 319 | C ₂₂ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂ | 431.0 | 6.5 | 30 |
| 656 | 320 | C ₂₂ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂ | 431.0 | 14.2 | 66 |
| 657 | 321 | C ₂₂ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂ | 431.0 | 14.9 | 69 |
| 658 | 322 | C ₂₁ H ₂₀ F ₅ N ₃ O ₂ | 442.0 | 13.6 | 62 |
| 659 | 323 | C ₂₇ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ | 482.0 | 3.9 | 16 |
| 660 | 324 | C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₄ | 464.0 | 15.2 | 66 |
| 661 | 325 | C ₂₂ H ₂₁ F ₆ N ₃ O ₃ | 490.0 | 16.1 | 66 |
| 662 | 326 | C ₂₂ H ₂₁ F ₆ N ₃ O ₃ | 490.0 | 13.6 | 56 |
| 663 | 327 | C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₄ | 450.0 | 5.4 | 24 |
| 664 | 328 | C ₂₅ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₂ | 462.0 | 10.9 | 47 |
| 665 | 329 | C ₂₀ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃ | 425.0 | 12.0 | 57 |
| 666 | 986 | C ₂₇ H ₂₅ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 516.0 | 1.5 | 6 |
| 667 | 1118 | C ₂₈ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₃ | 525 | 21.5 | 62 |
| 668 | 1119 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ S | 452 | 16.9 | 57 |
| 669 | 1120 | C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₄ | 466 | 20.5 | 67 |
| 670 | 1121 | C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₄ | 465 | 16.8 | 55 |
| 671 | 1122 | C ₂₈ H ₃₆ F ₃ N ₃ O ₂ | 504 | 21.0 | 63 |
| 672 | 1123 | C ₂₅ H ₂₃ BrF ₃ N ₃ O ₂ | 534 | 26.6 | 75 |
| 673 | 1124 | C ₁₉ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₅ | 441 | 21.3 | 73 |
| 674 | 1133 | C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₄ | 467 | 33.6 | 84 |
| 675 | 1134 | C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₅ | 496 | 34.8 | 82 |
| 676 | 1135 | C ₂₂ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₆ | 495 | 32.6 | 77 |
| 677 | 1136 | C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₅ | 480 | 36.6 | 89 |
| 678 | 1137 | C ₂₂ H ₂₁ BrF ₃ N ₃ O ₄ | 529 | 30.8 | 69 |
| 679 | 1138 | C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ | 446 | 32.7 | 86 |
| 680 | 1139 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ | 420 | 18.6 | 51 |
| 681 | 1140 | C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₆ | 496 | 20.5 | 49 |

| | | | | | |
|-----|------|-----------------------|-----|-------|-----|
| 682 | 1141 | C25 H24 F3 N3 O2 | 456 | 22.5 | 58 |
| 683 | 1142 | C25 H24 F3 N3 O2 | 456 | 21.6 | 55 |
| 684 | 1143 | C35 H34 F3 N3 O4 | 618 | 27.3 | 53 |
| 685 | 1144 | C23 H26 F3 N3 O4 | 466 | 25.5 | 64 |
| 686 | 1145 | C23 H25 F3 N4 O6 | 511 | 38.0 | 88 |
| 687 | 1146 | C28 H28 F3 N3 O3 | 512 | 38.3 | 89 |
| 688 | 1147 | C23 H25 F3 N4 O3 | 463 | 27.1 | 62 |
| 689 | 1148 | C27 H26 F3 N3 O2 | 482 | 22.4 | 57 |
| 690 | 1161 | C22 H24 F3 N3 O4 | 452 | 13.5 | 58 |
| 691 | 1162 | C24 H28 F3 N3 O3 | 464 | 16.7 | 70 |
| 692 | 1163 | C22 H23 F4 N3 O3 | 454 | 15.8 | 68 |
| 693 | 1164 | C23 H26 F3 N3 O3 | 450 | 15.7 | 68 |
| 694 | 1165 | C23 H24 F3 N3 O4 | 464 | 16.3 | 68 |
| 695 | 1166 | C22 H23 Br F3 N3 O3 | 513 | 15.0 | 57 |
| 696 | 1168 | C17 H17 Cl F3 N5 O2 S | 448 | 6.9* | 23 |
| 697 | 1169 | C20 H22 F3 N5 O3 S | 470 | 1.7* | 6 |
| 698 | 1170 | C22 H22 F3 N5 O2 | 446 | 2.3* | 8 |
| 699 | 1286 | C26 H33 F3 N4 O3 | 507 | 25.3* | 51 |
| 700 | 1287 | C21 H20 F3 N5 O6 | 496 | 4.0* | 8 |
| 701 | 1288 | C22 H24 F3 N3 O4 | 452 | 3.6* | 13 |
| 702 | 1298 | C23 H25 Br F3 N3 O4 | 544 | 28.4 | 定量的 |
| 703 | 1299 | C24 H28 F3 N3 O5 | 496 | 1.4 | 6 |
| 704 | 1300 | C23 H26 F3 N3 O4 | 466 | 7.3 | 33 |
| 705 | 1301 | C24 H28 F3 N3 O5 | 496 | 12.6 | 53 |
| 706 | 1302 | C24 H28 F3 N3 O3 | 464 | 24.5 | 定量的 |
| 707 | 1303 | C23 H25 Br F3 N3 O4 | 544 | 22.2 | 86 |
| 708 | 1304 | C29 H30 F3 N3 O4 | 542 | 28.6 | 定量的 |
| 709 | 1305 | C26 H26 F3 N3 O3 | 486 | 35.4 | 定量的 |
| 710 | 1306 | C24 H28 F3 N3 O4 | 480 | 8.1 | 35 |
| 711 | 1307 | C23 H26 F3 N3 O5 | 482 | 27.9 | 定量的 |
| 712 | 1308 | C23 H24 F3 N3 O3 | 448 | 5.9 | 28 |
| 713 | 1309 | C23 H25 F3 I N3 O4 | 592 | 24.0 | 85 |
| 714 | 1310 | C22 H24 F3 N3 O4 | 452 | 3.4 | 16 |
| 715 | 1311 | C22 H22 F3 N3 O4 | 450 | 3.4 | 16 |
| 716 | 1312 | C21 H21 F3 I N3 O2 | 532 | 18.1 | 72 |
| 717 | 1313 | C21 H21 Br F3 N3 O2 | 484 | 17.4 | 76 |
| 718 | 1314 | C19 H19 F3 N4 O4 S | 457 | 16.8 | 77 |
| 719 | 1315 | C20 H22 F3 N3 O3 | 410 | 13.6 | 70 |
| 720 | 1316 | C22 H20 Cl F6 N3 O2 | 508 | 18.6 | 77 |

| | | | | | |
|-----|------|----------------------|-------|------|----|
| 721 | 1317 | C21 H20 Cl F3 N4 O4 | 485 | 17.0 | 74 |
| 722 | 1318 | C21 H20 Cl F4 N3 O2 | 458 | 17.0 | 78 |
| 723 | 1319 | C21 H20 Cl F4 N3 O2 | 458 | 17.6 | 81 |
| 724 | 1320 | C21 H20 Br F4 N3 O2 | 502 | 18.5 | 77 |
| 725 | 1390 | C26 H32 F3 N3 O2 | 476 | 16.1 | 51 |
| 726 | 1391 | C23 H26 F3 N3 O2 | 434 | 20.0 | 76 |
| 727 | 1392 | C22 H23 Cl F3 N3 O2 | 454 | 20.0 | 67 |
| 728 | 1393 | C23 H26 F3 N3 O2 | 434 | 20.1 | 70 |
| 729 | 1394 | C22 H23 F3 N4 O4 | 465 | 18.4 | 60 |
| 730 | 1395 | C23 H24 F3 N3 O2 | 432 | 21.4 | 75 |
| 731 | 1396 | C26 H26 F3 N3 O2 | 470 | 20.4 | 66 |
| 732 | 1397 | C21 H20 Br2 F3 N3 O2 | 562 | 14.5 | 54 |
| 733 | 1398 | C22 H22 Cl2 F3 N3 O2 | 488 | 10.8 | 47 |
| 734 | 1399 | C22 H22 Cl2 F3 N3 O2 | 488 | 9.4 | 40 |
| 735 | 1400 | C22 H23 Cl F3 N3 O2 | 454 | 19.1 | 88 |
| 736 | 1614 | C22 H21 F6 N3 S | 506.0 | 24.2 | 96 |
| 737 | 2050 | C20 H22 F3 N3 O2 S | 426 | 6.0 | 30 |
| 738 | 2051 | C21 H23 F3 N4 O2 | 421 | 6.5 | 32 |

* トリフルオロ酢酸塩の収率。

[実施例 739 - 748]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 5
5 75 の方法に従って合成した。必要であれば、分取 T L C で精製することにより目的物を得た。 E S I / M S データ、収量、および収率を表 9 にまとめた。

表 9

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|--------------------|------------|---------|--------|
| 739 | 1650 | C24 H28 F3 N3 O2 | 448.0 | 20.4 | 91 |
| 740 | 1706 | C23 H25 F3 N4 O3 | 463.2 | 3.7 | 11 |
| 741 | 1707 | C22 H25 F3 N4 O2 S | 467.0 | 10.3 | 29 |
| 742 | 1708 | C23 H27 F3 N4 O2 | 449.2 | 11.4 | 34 |
| 743 | 1709 | C24 H29 F3 N4 O2 | 463.2 | 15.2 | 44 |
| 744 | 1775 | C22 H25 F3 N4 O4 | 467.2 | 9.2 | 26.3 |
| 745 | 1776 | C22 H25 F3 N4 O4 | 467.2 | 8.9 | 25.4 |
| 746 | 1787 | C24 H29 F3 N4 O2 | 463.2 | 5.6 | 16.1 |
| 747 | 1802 | C23 H27 F3 N4 O4 | 481.2 | 11.7 | 32.5 |

| | | | | | |
|-----|------|------------------|-------|-----|------|
| 748 | 1803 | C22 H25 F3 N4 O3 | 451.2 | 9.6 | 28.4 |
|-----|------|------------------|-------|-----|------|

[実施例 749] (R) - 3 - [[N- (2-アミノ-5-トリフルオロメトキシベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - (3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル) ピロリジン (化合物番号 1896) の合成

5 (R) - 3 - [N- [2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル] グリシル] アミノピロリジン (0. 050 mmol)、3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (0. 060 mmol)、NaBH₃CN (0. 15 mmol) およびメタノール (1. 3 mL) の混合物に、酢酸 (0. 050 mL) を加えた。この反応混合物を 60°C で 8 時間攪拌した。

10 室温にまで冷却後、VarianTM SCX カラムに負荷し、メタノール (10 mL) にて洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液を用いて溶出し、濃縮した。得られた残さに 4M HCl の 1, 4-ジオキサン溶液を加え、この溶液を室温にて一晩攪拌した。濃縮後、分取 TLC で精製することにより、(R) - 3 - [[N- (2-アミノ-5-トリフルオロメトキシベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - (3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル) ピロリジン (化合物番号 1896) を得た (9. 1 mg、38%)。純度を RPLC/MS にて求めた (93%)。ESI/MS m/e 483 (M⁺⁺H, C₂₂H₂₅F₃N₄O₅)

15 [実施例 750-757]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例 20 749 の方法に従って合成した。ESI/MS データ、収量、および収率を表 10 にまとめた。

表 10

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|--|------------|---------|--------|
| 750 | 1897 | C ₂₂ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₃ S | 483 | 22.7 | 94.1 |
| 751 | 1898 | C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₃ | 465 | 12.2 | 52.5 |
| 752 | 1899 | C ₂₄ H ₂₉ F ₃ N ₄ O ₃ | 479 | 14.4 | 60.2 |
| 753 | 1900 | C ₂₂ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₅ | 483 | 2.6 | 10.8 |
| 754 | 1901 | C ₂₄ H ₂₉ F ₃ N ₄ O ₃ | 479 | 14.5 | 60.6 |
| 755 | 1902 | C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₄ | 479 | 12.0 | 50.2 |
| 756 | 1915 | C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₅ | 467.2 | 2.5 | 6.7 |

| | | | | | |
|-----|------|------------------|-------|-----|-----|
| 757 | 1916 | C22 H25 F3 N4 O4 | 467.2 | 3.1 | 8.9 |
|-----|------|------------------|-------|-----|-----|

[実施例 758] (R) - 3 - [[N- (2-アミノ-5-トリフルオロメチル) ベンゾイル] グリシル] アミノ] - 1 - (4-ビニルベンジル) ピロリジン (化合物番号 1701) の合成

5 (R) - 3 - [[N- (2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (0. 050 mmol)、4-ビニルベンジルクロリド (9. 9 mg、0. 065 mL)、ピペリジノメチルポリスチレン (60 mg)、アセトニトリル (1. 0 mL)、およびクロロホルム (0. 30 mL) の混合物を 50°C で 12 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、Varian^T
10 ^M SCX カラムに負荷し、メタノール (15 mL) にて洗浄した。生成物を、2 M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液を用いて溶出し、濃縮することにより、(R)
- 3 - [[N- (2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ベンゾイル) グリシル]
] アミノ] - 1 - (4-ビニルベンジル) ピロリジン (化合物番号 1701) を得た (19. 6 mg、88%)。純度を RPLC/MS にて求めた (92%)。ESI
15 I/MS m/e 547.2 (M⁺+H、C₂₃H₂₅C1F₃N₄O₂)

[実施例 759-762]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例 758 の方法に従って合成した。必要であれば、分取 TLC で精製することにより目的物を得た。ESI/MS データ、収量、および収率を表 11 にまとめた。

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|--|------------|---------|--------|
| 759 | 1702 | C ₂₂ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₃ | 451.2 | 5.3 | 24 |
| 760 | 1703 | C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₄ | 465.2 | 5.0 | 22 |
| 761 | 1704 | C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃ | 437.2 | 20.9 | 96 |
| 762 | 1705 | C ₂₁ H ₂₁ C ₁₂ F ₃ N ₄ O ₂ | 489.2 | 9.3 | 38 |

[実施例 763] (R) - 3 - [[N- (2-アミノ-5- (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - (2, 4-ジクロロベンジル) ピロリジン (化合物番号 1905) の合成

(R) - 3 - [[N- (2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)グリシル]アミノ]ピロリジン(0.050 mmol)、2,4-ジクロロベンジルクロリド(0.066 mL)、ペペリジノメチルポリスチレン(60 mg)、アセトニトリル(0.8 mL)、およびクロロホルム(0.5 mL)の混合物を6
5 5°Cで12時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、Varian™ SC Xカラムに負荷し、50%クロロホルム/メタノール(10 mL)とメタノール(10 mL)にて洗浄した。生成物を、2M NH₃のメタノール(5 mL)溶液を用いて溶出し、濃縮した。得られた残さに4M HClの1,4ジオキサン(2 mL)
10)溶液を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮後、分取TLCにて精製することにより
10 、(R) - 3 - [[N- (2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)グリシル]アミノ] - 1 - (2,4-ジクロロベンジル)ピロリジン(化合物番号1905)を得た(17.6 mg、70%)。純度をRPLC/MSにて求めた
(93%)。ESI/MS m/e 505 (M⁺+H, C₂₁H₂₁C₁₂F₃N₄O₃)

15 [実施例764-770]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例7
6 3の方法に従って合成した。ESI/MSデータ、収量、および収率を表12に
まとめた。

表 12

20

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|---|------------|---------|--------|
| 764 | 1906 | C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₅ | 481 | 9.4 | 39.1 |
| 765 | 1907 | C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₄ | 453 | 7.5 | 33.2 |
| 766 | 1908 | C ₂₂ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₄ | 467 | 7.7 | 33.0 |
| 767 | 2180 | C ₂₂ H ₂₄ C ₁ F ₃ N ₄ O ₂ | 469 | 1.3 | 26 |
| 768 | 2181 | C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₆ O ₃ | 491 | 4.3 | 52 |
| 769 | 2182 | C ₁₉ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₂ S | 442 | 7.0 | 51 |
| 770 | 1909 | C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₃ | 463 | 8.7 | 37.6 |

[実施例771] (R) - 3 - [[N- (2-アミノ-5-トリフルオロメトキシベンゾイル)グリシル]アミノ] - 1 - (2-アミノ-4-クロロベンジル)ピロリジン(化合物番号1921)の合成

(R) -3-[[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメトキシベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (0. 050 mmol)、4-クロロ-2-ニトロベンジルクロリド (0. 050 mmol)、ピペリジノメチルポリスチレン (60 mg)、アセトニトリル (1. 0 mL)、および、クロロホルム (0. 7 mL) の混合物を 50°C で一晩攪拌した。この反応混合物を冷却し、Varian™ SCX カラムに負荷し、50%クロロホルム/メタノール (10 mL) とメタノール (10 mL) にて洗浄した。生成物を、2M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液を用いて溶出し、濃縮した。得られた残さにエタノール (3 mL) と 10%パラジウム炭素を加え、この溶液を水素雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌した。濾過、濃縮後、分取 TLC で精製することにより、(R)-3-[[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメトキシベンゾイル) グリシル] アミノ]-1-(2-アミノ-4-クロロベンジル) ピロリジン (化合物番号 1921) を得た (2.2 mg, 6%)。純度を RPLC/MS にて求めた (81%)。ESI/MS m/e 486.2 (M⁺ + H, C₂₁H₂₃C₁F₃N₅O₃)

15 [実施例 772] (R)-3-[[N-(2-アミノ-5-ドリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ]-1-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル) ピロリジン (化合物番号 2120) の合成

(R)-3-[[N-(2-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (0. 050 mmol)、4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (0. 015 mmol)、メタノール (1. 5 mL)、および、酢酸 (0. 016 mL) の混合物に、NaBH₃CN (0. 25 mmol) のメタノール (0. 50 mL) 溶液を加えた。この反応混合物を 50°C で一晩攪拌した。室温まで冷却後、Varian™ SCX カラムに負荷し、メタノール (5 mL × 2) にて洗浄した。生成物を、2M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液を用いて溶出し、濃縮した。残査をメタノール (0. 25 mL) に溶解し、4M HCl のジオキサン溶液を加えた。この溶液を室温にて 5 時間攪拌し、濃縮した。残査をメタノールに溶解し、Varian™ SCX カラムに負荷し、メタノール (5 mL × 2) にて洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液を用いて溶出し、濃縮した。得られた残さを酢酸エチル (0. 5 mL) に溶解し、Varian™ SCX カラムに負荷し、酢酸エチル/メタノール = 5 : 1 (6 mL) を用いて溶出し、濃縮することにより、(R)-3-[[N-(2-

—アミノ—5—トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] —1— (4—プロモ—2—フルオロベンジル) ピロリジン (化合物番号 2120) を得た (16.0 mg、31%)。純度を RPLC/MS にて求めた (99%)。ESI/MS m/e 517.0 ($M^+ + H$ 、 $C_{21}H_{21}BrF_4N_4O_2$)

5 [実施例 773—793]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 772 の方法に従って合成した。ESI/MS データ、収量、および収率を表 13 にまとめた。

表 13

10

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|---------------------------|------------|---------|--------|
| 773 | 2083 | $C_{22}H_{24}BrF_3N_4O_4$ | 545.2 | 2.9 | 11 |
| 774 | 2084 | $C_{23}H_{27}F_3N_4O_5$ | 497.2 | 5.1 | 21 |
| 775 | 2085 | $C_{22}H_{25}F_3N_4O_4$ | 467.2 | 3.1 | 13 |
| 776 | 2086 | $C_{21}H_{22}ClF_3N_4O_3$ | 471.0 | 4.6 | 20 |
| 777 | 2087 | $C_{23}H_{28}F_3N_5O_2$ | 464.2 | 5.6 | 24 |
| 778 | 2088 | $C_{25}H_{32}F_3N_5O_2$ | 492.2 | 5.9 | 24 |
| 779 | 2089 | $C_{21}H_{21}F_5N_4O_2$ | 457.2 | 4.5 | 20 |
| 780 | 2090 | $C_{27}H_{27}F_3N_4O_3$ | 513.2 | 8.0 | 31 |
| 781 | 2118 | $C_{21}H_{23}F_3N_4O_4$ | 453.1 | 2.7 | 12 |
| 782 | 2119 | $C_{21}H_{23}F_3N_4O_4$ | 453.1 | 4.3 | 19 |
| 783 | 2121 | $C_{22}H_{25}F_3N_4O_4$ | 467.0 | 1.2 | 2 |
| 784 | 2122 | $C_{21}H_{21}ClF_4N_4O_2$ | 472.9 | 13.1 | 28 |
| 785 | 2123 | $C_{22}H_{22}F_3N_5O_6$ | 510.1 | 13.1 | 51 |
| 786 | 2124 | $C_{21}H_{21}ClF_3N_5O_4$ | 500.1 | 15.6 | 62 |
| 787 | 2125 | $C_{22}H_{24}F_3N_5O_5$ | 496.0 | 16.0 | 65 |
| 788 | 2126 | $C_{22}H_{24}F_3N_5O_4$ | 480.1 | 15.6 | 65 |
| 789 | 2137 | $C_{22}H_{24}ClF_3N_4O_2$ | 469.2 | 2.6 | 11 |
| 790 | 2138 | $C_{26}H_{29}F_3N_6O_2$ | 515.3 | 25.1 | 98 |
| 791 | 2139 | $C_{20}H_{24}ClF_3N_6O_2$ | 473.2 | 25.0 | 98 |
| 792 | 2149 | $C_{21}H_{22}F_3N_5O_5$ | 482.3 | 4.9 | 34 |
| 793 | 2157 | $C_{22}H_{25}F_3N_4O_3$ | 451.2 | 15.5 | 70 |

[実施例 794] (R) - 3 - [[N- (2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] -1- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イ
ルメチル) ピロリジン (化合物番号 2175) の合成

(R) - 3 - [[N- (2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (1.7. 2 mg、0.04 mmol) をTHF (1 mL) に溶解し、2, 4-ジメトキシ-5-ピリミジンカルボキサルデヒド (6.7 mg、0.04 mmol) を加え、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (12.7 mg、0.06 mmol) と冰酢酸 (2.4 mg、0.04 mmol) を加えた。この混合物を50°Cで24時間攪拌した後、濃縮した。残査をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、1M NaOH水溶液 (1 mL) で洗浄した。有機層を回収し、濃縮後、25%トリフルオロ酢酸のジクロロメタン (1 mL) 溶液を加えて室温で1時間攪拌した後、濃縮した。残査をHPLCにて精製することにより

10 (R) - 3 - [[N- (2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イルメチル) ピロリジン (化合物番号 2175) を得た (18.6 mg、78%)。純度をRPLC/MSにて求めた (98%)。ESI/MS m/e 483 ($M^+ + H$, C₂₁H₂₅F₃N₆O₄)

15 [実施例 795-803]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例794の方法に従って合成した。ESI/MSデータ、収量、および収率を表14にまとめた。

表 14

20

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|---|------------|---------|--------|
| 795 | 2165 | C ₁₈ H ₂₁ F ₃ N ₆ O ₂ | 411 | 2.0 | 27 |
| 796 | 2166 | C ₁₈ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₂ S | 428 | 9.9 | 66 |
| 797 | 2167 | C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₆ O ₂ | 487 | 15.1 | 73 |
| 798 | 2169 | C ₂₄ H ₂₉ F ₃ N ₄ O ₂ | 463 | 1.2 | 24 |
| 799 | 2170 | C ₂₆ H ₂₅ C ₁ F ₃ N ₅ O ₂ | 520 | 6.0 | 40 |
| 800 | 2171 | C ₁₉ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₂ | 425 | 16.8 | 88 |
| 801 | 2174 | C ₂₃ H ₂₄ BrF ₃ N ₄ O ₂ S ₂ | 591 | 5.3 | 53 |
| 802 | 2178 | C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₅ O ₄ | 518 | 5.4 | 62 |
| 803 | 2179 | C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₅ O ₃ | 502 | 6.3 | 60 |

[実施例 804] (R) - 1 - (2-アミノ-4, 5-メチレンジオキシベンジル) - 3 - [[N- (2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル]

] アミノ] ピロリジン (化合物番号 2127) の合成

(R) - 3 - [[N- (2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - (4, 5-メチレンジオキシ-2-ニトロベンジル) ピロリジン (30, 5 mg)、10% Pd カーボン (6 mg)、およびメタノール (3 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で 10 時間攪拌した。パラジウム触媒をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。固相抽出 (Bond ElutTM SI、20% メタノール/酢酸エチル) で精製することにより、(R) - 1 - (2-アミノ-4, 5-メチレンジオキシベンジル) - 3 - [[N-2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル] グリシル] アミノ] ピロリジン (化合物番号 2127) を得た (21, 9 mg, 76%)。純度を RPLC/MS にて求めた (95%)。ESI/MS m/e 480.1 ($M^+ + H$, C₂₂H₂₄F₃N₅O₄)

[実施例 805-806]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 804 の方法に従って合成した。ESI/MS データ、収量、および収率を表 15 にまとめた。

表 15

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|--|------------|---------|--------|
| 805 | 2128 | C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₅ O ₃ | 466.0 | 8.6 | 30 |
| 806 | 2129 | C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₅ O ₂ | 450.1 | 13.1 | 37 |

[実施例 807] (R) - 1 - (3-アミノ-4-クロロベンジル) - 3 - [[N- (2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (化合物番号 2132) の合成

(R) - 3 - [[N- (2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - (4-クロロ-3-ニトロベンジル) ピロリジン (32, 6 mg)、10% パラジウム炭素 (8 mg)、酢酸エチル (2, 7 mL)、およびメタノール (0, 3 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温にて 15 時間攪拌した。パラジウム触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮した。固相抽出 (Bond ElutTM SI、20% メタノール/酢酸エチル) で精製することにより、(R) - 1 - (3-アミノ-4-クロロベンジル) - 3 - [[N- (2-アミノ-5-トリフ

ルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (化合物番号 2132)

を得た (10. 5 mg、34%)。純度を RPLC/MS にて求めた (84%)。

ESI/MS m/e 470. 2 ($M^+ + H$ 、 $C_{21}H_{23}F_3N_5O_2$)

[実施例 808] (R)-1-(2-アミノ-4, 5-メチレンジオキシベンジ

5 ル)-3-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチレベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジンの合成

(R)-3-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (0. 150 mmol)

10 1)、4, 5-メチレンジオキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (0. 45 mmol) 1)、メタノール (4. 5 mL)、および酢酸 (0. 048 mL) の混合物に、NaBH₃CN (0. 75 mmol) のメタノール (1. 50 mL) 溶液を加えた。この反応混合物を 50°C で一晩攪拌した。室温まで冷却し、Varian™ SCX カラムに負荷し、メタノールにて洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール溶液を用いて溶出し、濃縮することにより (R)-3-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ]

] -1-(4, 5-メチレンジオキシ-2-ニトロベンジル) ピロリジンを得た。

得られた (R)-3-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] -1-(4, 5-メチ

レンジオキシ-2-ニトロベンジル) ピロリジン (0. 150 mmol)、10%

20 Pd カーボン (22 mg)、およびメタノール (4. 5 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。パラジウム触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮することにより (R)-1-(2-アミノ-4, 5-メチレンジオキシベンジル) -3-

- [N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジンを得た (87. 1 mg、定量的)

25 。特記すべき副生成物は TLC において検出されなかった。

さらに、(R)-1-(3-アミノ-4-メトキシベンジル) -3-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジンと、(R)-1-(3-アミノ-4-メチルベ

ンジル) -3-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ト

30 リフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジンを、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 808 の方法に従って合成した。

(R) - 1 - (3-アミノ-4-メトキシベンジル) - 3 - [[N- (2- (tert-ブロキシカルボニルアミノ) - 5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン：101mg、定量的；特記すべき副生成物はTLCにおいて検出されなかった。

5 (R) - 1 - (3-アミノ-4-メチルベンジル) - 3 - [[N- (2- (tert-ブロキシカルボニルアミノ) - 5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン：97.2mg、定量的；特記すべき副生成物はTLCにおいて検出されなかった。

[実施例809] (R) - 1 - (3-アミノ-4-クロロベンジル) - 3 - [[N- (2- (tert-ブロキシカルボニルアミノ) - 5-トリフルオロメチレベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジンの合成

10 (R) - 3 - [[N- (2- (tert-ブロキシカルボニルアミノ) - 5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (0.150mmol)、4-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒド (0.45mmol)、メタノール (4.5mL)、および、酢酸 (0.048mL) の混合物に、NaBH₃CN (0.75mmol) のメタノール (1.50mL) 溶液を加えた。この反応混合物を50°Cで一晩攪拌した。室温まで冷却し、Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノールにて洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール溶液を用いて溶出し、濃縮することにより (R) - 3 - [[N- (2- (tert-ブロキシカルボニルアミノ) - 5-トリフルオロメチレベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - (4-クロロ-3-ニトロベンジル) ピロリジンを得た。

15 得られた (R) - 3 - [[N- (2- (tert-ブロキシカルボニルアミノ) - 5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - (4-クロロ-3-ニトロベンジル) ピロリジン、10%Pdカーボン (22mg)、酢酸エチル (2.7mL)、およびメタノール (0.3mL) の混合液を水素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。パラジウム触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮することにより (R) - 1 - (3-アミノ-4-クロロベンジル) - 3 - [[N- (2- (tert-ブロキシカルボニルアミノ) - 5-トリフルオロメチレベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジンを得た (89.7mg、定量的)。特記すべき副産物はTLCにおいて検出されなかった。

20 [実施例810] (R) - 1 - (3-アミノ-4-ヒドロキシベンジル) - 3 -

[[N - (2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ]
ピロリジン (化合物番号 2187) の合成

実施例 808 の方法に従って合成した (R) - 1 - (3-アミノ-4-ヒドロキシベンジル) - 3 - [[N - (2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (20 mg) の、4M HCl ジオキサン (2.0 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。この溶液を濃縮した後、残査をメタノールに溶解し、VarianTM SCX カラムに負荷し、メタノールにて洗浄後、2M NH₃ のメタノール溶液を用いて溶出した。濃縮後、分取 TLC (SiO₂、酢酸エチル/メタノール = 4 : 1) で精製することにより、(R) - 1 - (3-アミノ-4-ヒドロキシベンジル) - 3 - [[N - (2 - (アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (化合物番号 2187) を得た (9.6 mg, 59%)。純度を RPLC/MS にて求めた (86%)。ESI/MS m/e 452.3 (M⁺+H, C₂₁H₂₄F₃N₅O₃)

15 [実施例 811] (R) - 3 - [[N - (2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - [4-クロロ-3-(ジメチルアミノ)ベンジル] ピロリジン (化合物番号 2133) の合成

(R) - 1 - (3-アミノ-4-クロロベンジル) - 3 - [[N - (2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (44.9 mg)、メタノール (0.95 mL)、酢酸 (0.05 mL)、および 37% HCHO 水溶液 (0.15 mL) の混合物に NaBH₃CN (38 mg) を加えた。この反応混合物を 50°C で一晩攪拌した。室温まで冷却し、濃縮後、残査に 2M NaOH 水溶液と酢酸エチルを加え、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、乾燥、濃縮した。残査を VarianTM SCX カラムに負荷し、メタノールにて洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール溶液を用いて溶出し、濃縮した。残査を 50% 濃塩酸/ジオキサンに溶解し、室温で 1 時間攪拌した。この反応液を 5M NaOH 水溶液で pH 10 に調節し、酢酸エチルで抽出した (2 回)。抽出物を合わせて Na₂SO₄ で乾燥、濾過、濃縮した。分取 TLC (SiO₂, 20% メタノール/酢酸エチル) で精製することにより、(R) - 3 - [[N - (2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - [4-クロロ-3-(ジメチルアミノ)ベン

ジル] ピロリジン（化合物番号 2133）（10.9 mg、28%）を得た。純度を RPLC/MS にて求めた（95%）。ESI/MS m/e 498.3 ($M^+ + H$ 、 $C_{23}H_{27}ClF_3N_5O_2$)

[実施例 812-814]

5 本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 811 の方法に従って合成した。ESI/MS データ、収量、および収率を表 16 にまとめた。

表 16

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|-------------------------|--------------|---------|--------|
| 812 | 2134 | $C_{24}H_{28}F_3N_5O_4$ | 508.4 | 19.0 | 50 |
| 813 | 2135 | $C_{24}H_{30}F_3N_5O_3$ | 494.4 | 21.8 | 50 |
| 814 | 2136 | $C_{24}H_{30}F_3N_5O_2$ | 478.4 | 29.2 | 69 |

10

[実施例 815] (R)-3-[[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ]-1-(3-メチルアミノ-4-ヒドロキシベンジル] ピロリジン（化合物番号 2158）の合成

(R)-1-(3-アミノ-4-ヒドロキシベンジル)-3-[[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (27.3 mg、0.049 mmol)、37% HCl 溶液 (4.0 mg、0.049 mmol)、酢酸 (0.10 mL)、およびメタノール (1.3 mL) の混合物に NaBH₃CN (9.2 mg) を加えた。この反応混合物を 60°C で一晩攪拌した。室温まで冷却し、Varian™ SCX カラムに負荷し、メタノールにて洗浄した (5 mL × 2)。生成物を 2M NH₃ のメタノール溶液 (8 mL) を用いて溶出し、濃縮した。

得られた残さをメタノール (1 mL) に溶解し、4M HCl のジオキサン溶液 (1.0 mL) を加えた。室温で 3 時間攪拌後、濃縮した。残査をメタノール (1 mL) に溶解し、Varian™ SCX カラムに負荷し、メタノールにて洗浄し (5 mL × 2)、2M NH₃ のメタノール溶液 (8 mL) を用いて溶出した。濃縮後、分取 TLC (SiO₂) で精製することにより、(R)-3-[[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ]-1-(3-メチル

アミノ-4-ヒドロキシベンジル) ピロリジン(化合物番号2158) (4. 3mg、19%)を得た。純度をRPLC/MSにて求めた(71%)。ESI/MS m/e 480. 3 ($M^+ + H$ 、 $C_{22}H_{26}F_3N_5O_3$)

[実施例816] (R)-1-(3-アセチルアミノ-4-メトキシベンジル)

5 -3-[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル)グリシル]アミノ】ピロリジン(化合物番号2152)の合成

(R)-1-(3-アミノ-4-ヒドロキシベンジル)-3-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾイル)グリシル]アミノ】ピロリジン(50. 5mg)のピリジン(1mL)溶液に、無水10 酢酸(1mL)を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、メタノールを加えた。濃縮後、1M NaOH溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。分取TLC(SiO_2)で精製することにより、(R)-1-(3-アセチルアミノ-4-メトキシベンジル)-3-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾイル)グリシル]アミノ】ピロリジンを得た。

得られた(R)-1-(3-アセチルアミノ-4-メトキシベンジル)-3-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾイル)グリシル]アミノ】ピロリジンを50%6M塩酸のジオキサン溶液に溶解し、室温で2時間攪拌した。5M NaOH溶液でpH10とし、酢酸エチル20 で抽出した。有機層を濃縮し、分取TLC(SiO_2)で精製することにより、(R)-1-(3-アセチルアミノ-4-メトキシベンジル)-3-[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル)グリシル]アミノ】ピロリジン(化合物番号2152) (3. 7mg、8%)を得た。純度をRPLC/MSにて求めた(100%)。ESI/MS m/e 508. 3 ($M^+ + H$ 、 $C_{24}H_{28}F_3N_5O_4$)

25 [実施例817-819]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例816の方法に従って合成した。ESI/MSデータ、収量、および収率を表17にまとめた。

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|---|------------|---------|--------|
| 817 | 2150 | C ₂₃ H ₂₅ C ₁ F ₃ N ₅ O ₃ | 512.3 | 3.8 | 9 |
| 818 | 2151 | C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₅ O ₅ | 522.2 | 3.1 | 8 |
| 819 | 2153 | C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₅ O ₃ | 492.3 | 4.3 | 10 |

[実施例 820] (R) - 3 - [[N - (2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - (ベンズ [d] オキサゾール - 5 - イル)

5 ピロリジン (化合物番号 2189) の合成

実施例 808 の方法に従って合成した (R) - 1 - (3 - アミノ - 4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - [[N - (2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] ピロリジン (20 mg) の THF (2 mL) 溶液に、オルト蟻酸トリエチル (0. 20 mL, 3. 3 当量) と
10 ピリジニウム p - トルエンスルホネート (1. 2 mg, 0. 4 当量) を加えた。この反応混合物を還流下、一晩攪拌した。室温まで冷却後、濃縮した。残査を酢酸エチルに溶解し、Bond Elut™ Si カラムに負荷し、酢酸エチル / メタノール = 4 : 1 を用いて溶出し、濃縮した。

得られた残さを酢酸エチル (1. 5 mL) に溶解し、4 M HCl のジオキサン溶液を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌し、5 M NaOH 水溶液で pH 1.0 に調節し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮し、分取 TLC (SiO₂、酢酸エチル / メタノール = 4 : 1) で精製することにより、(R) - 3 - [[N - (2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - (ベンズ [d] オキサゾール - 5 - イル) ピロリジン (化合物番号 2189) (0. 5 mg, 2%)を得た。純度を RPLC / MS にて求めた (97%)。ESI / MS m/e 462.3 (M⁺ + H, C₂₂H₂₂F₃N₅O₃)

[実施例 821] (R) - 3 - [[N - (2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノ] - 1 - [ベンズ [c] チアジアゾール - 5 - イル] ピロリジン (化合物番号 2183) の合成

25 5 - (ヒドロキシメチル) ベンゾ [c] チアジアゾール (8. 3 mg, 0. 05 mmol)、(ピペリジノメチル) ポリスチレン (86 mg)、およびクロロホルム (1 mL) の混合物にメタンスルホニルクロリド (0. 0042 mL) を加え

、室温で1.5時間攪拌した。アセトニトリル(1mL)と(R)-3-[*[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンジル]グリシル]アミノ]ピロリジン(0.060mmol)を加え、50°Cで3時間攪拌した。室温まで冷却後、フェニルイソシアネート(30mg)を加え、室温5で1時間攪拌し、Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノール(5mL)とクロロホルム(5mL)にて洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール溶液(3mL)を用いて溶出し、濃縮した。*

得られた物質をジクロロメタン(1mL)に溶解し、1Mクロロトリメチルシリランと1Mフェノールのジクロロメタン溶液(1mL)を加えた。この溶液を室温で5時間攪拌し、Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノールとジクロロメタンにて洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール溶液を用いて溶出し、濃縮した。

分取TLC(SiO₂、酢酸エチル/メタノール=3:1)で精製することにより、(R)-3-[*[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル]グリシル]アミノ]-1-[ベンゾ[c]チアジアゾール-5'-イル]ピロリジン(化合物番号2183)(11.5mg、48%)を得た。純度をRPLC/MSにて求めた(86%)。ESI/MS m/e 479.2(M⁺+H, C₂₁H₂₁F₃N₆O₂S)*

[参考例6] 4-[*[N-(1-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル]カルバモイルメチル]アミノメチル]-3-メトキシフェニルオキシメチル-ポリスチレンの合成*

(R)-1-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-3-グリシルアミノピロリジン・塩酸塩(4.38g、10mmol)のDMF(65mL)溶液に、酢酸(0.3mL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.92g)、および4-ホルミル-3-(メトキシフェニルオキシメチル)-ポリスチレン(1mmol/g、200g)を加えた。この混合物を2時間振とうした後、濾過した。樹脂をメタノール、DMF、ジクロロメタン、およびメタノールで洗浄し、乾燥することにより目的物を得た(2.73g)。

[実施例822-912] 3-アミノピロリジンの固相合成法
30 相当するカルボン酸(1.6mmol)、HBTU(1.6mmol)、およびDMF(6mL)の混合物にジイソプロピルエチルアミン(3.6mL)を加え、

2分間振とうした。4-[[N-(1-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)カルバモイルメチル]アミノメチル]-3-メトキシフェニルオキシメチル-ポリスチレン(400mg、0.4mmol)を加え、1時間振とう後、濾過した。樹脂をDMFとジクロロメタンで洗浄し、乾燥した。

5 得られた樹脂、ピペリジン(3.2mL)、およびDMF(12.8mL)の混合物を10分間振とう後、濾過した。樹脂をDMFとジクロロメタンで洗浄し乾燥した。

この乾燥した樹脂(0.05mL)にNaBH(OAc)₃(0.25mmol)、酢酸(0.025mL)とDMF(1mL)の混合物を加えた。相当するアル¹⁰デヒド(2.5mmol)を加え、2時間振とう後、濾過し、メタノール、10%ジイソプロピルエチルアミンのDMF溶液、DMF、ジクロロメタン、およびメタノールにて洗浄した。樹脂、水(0.050mL)、およびトリフルオロ酢酸(0.95mL)の混合液を1時間振とう後、濾過した。樹脂をジクロロメタンとメタノールにて洗浄した。濾液と洗液を合わせ、濃縮した。得られた粗製生物をVar¹⁵ian™ SCXカラムに負荷し、メタノール(15mL)にて洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール(5mL)溶液を用いて溶出し、濃縮した。

必要であれば、分取TLCまたはHPLCにより精製することにより、目的物を得た。ESI/MSデータ、収量、および収率を表18にまとめた。

表 18

20

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|-----------------------|------------|---------|--------|
| 822 | 1805 | C21 H21 Br F3 N3 O2 S | 516 | 13.3 | 76 |
| 823 | 1806 | C22 H24 F3 N3 O3 S | 468 | 12.8 | 81 |
| 824 | 1807 | C22 H24 F3 N3 O4 S | 484 | 13.7 | 83 |
| 825 | 1808 | C22 H24 F3 N3 O4 S | 484 | 14.9 | 91 |
| 826 | 1809 | C21 H22 F3 N3 O3 S | 454 | 12.9 | 84 |
| 827 | 1810 | C22 H22 F3 N3 O4 S | 482 | 12.9 | 79 |
| 828 | 1811 | C24 H26 F3 N3 O2 S | 478 | 12.9 | 79 |
| 829 | 1812 | C22 H24 F3 N3 O2 S2 | 484 | 5.3 | 32 |
| 830 | 1813 | C23 H26 F3 N3 O2 S | 466 | 12.8 | 81 |
| 831 | 1814 | C23 H24 F3 N3 O3 S | 480 | 9.7 | 59 |
| 832 | 1815 | C23 H26 F3 N3 O2 S | 466 | 12.7 | 80 |
| 833 | 1816 | C24 H28 F3 N3 O2 S | 480 | 14.4 | 88 |

2 8 1

| | | | | | |
|-----|------|---------------------|-----|------|----|
| 834 | 1817 | C25 H30 F3 N3 O2 S | 494 | 14.1 | 84 |
| 835 | 1818 | C21 H22 Br F2 N3 O3 | 482 | 13.4 | 82 |
| 836 | 1819 | C22 H25 F2 N3 O4 | 434 | 11.7 | 79 |
| 837 | 1820 | C22 H25 F2 N3 O5 | 450 | 11.8 | 77 |
| 838 | 1821 | C22 H25 F2 N3 O5 | 450 | 13.3 | 87 |
| 839 | 1822 | C21 H23 F2 N3 O4 | 420 | 11.9 | 83 |
| 840 | 1823 | C22 H23 F2 N3 O5 | 448 | 11.9 | 78 |
| 841 | 1824 | C24 H27 F2 N3 O3 | 444 | 9.1 | 60 |
| 842 | 1825 | C22 H25 F2 N3 O3 S | 450 | 11.3 | 74 |
| 843 | 1826 | C23 H27 F2 N3 O3 | 432 | 10.8 | 74 |
| 844 | 1827 | C23 H25 F2 N3 O4 | 446 | 12.7 | 84 |
| 845 | 1828 | C23 H27 F2 N3 O3 | 432 | 11.7 | 80 |
| 846 | 1829 | C24 H29 F2 N3 O3 | 446 | 14.3 | 94 |
| 847 | 1830 | C24 H29 F2 N3 O3 | 446 | 10.0 | 66 |
| 848 | 1831 | C22 H28 Br N3 O3 | 462 | 4.8 | 31 |
| 849 | 1832 | C23 H31 N3 O4 | 414 | 10.4 | 74 |
| 850 | 1833 | C23 H31 N3 O5 | 430 | 12.1 | 83 |
| 851 | 1834 | C23 H31 N3 O5 | 430 | 12.0 | 82 |
| 852 | 1835 | C22 H29 N3 O4 | 400 | 7.9 | 58 |
| 853 | 1836 | C23 H29 N3 O5 | 428 | 11.1 | 76 |
| 854 | 1837 | C25 H33 N3 O3 | 424 | 13.3 | 92 |
| 855 | 1838 | C23 H31 N3 O3 S | 430 | 8.7 | 60 |
| 856 | 1839 | C24 H33 N3 O3 | 412 | 11.3 | 81 |
| 857 | 1840 | C24 H31 N3 O4 | 426 | 12.9 | 89 |
| 858 | 1841 | C24 H33 N3 O3 | 413 | 12.8 | 91 |
| 859 | 1842 | C25 H35 N3 O3 | 426 | 8.7 | 60 |
| 860 | 1843 | C25 H35 N3 O3 | 426 | 12.2 | 84 |
| 861 | 1844 | C26 H37 N3 O3 | 440 | 11.3 | 76 |
| 862 | 1845 | C31 H37 Br N4 O2 | 577 | 6.4 | 30 |
| 863 | 1846 | C23 H28 F3 N3 O2 S | 480 | 12.8 | 81 |
| 864 | 1847 | C25 H31 F2 N3 O3 | 460 | 12.2 | 78 |
| 865 | 1848 | C27 H29 N3 O4 | 460 | 6.1 | 39 |
| 866 | 1849 | C29 H31 N3 O2 | 454 | 15.1 | 98 |
| 867 | 1850 | C28 H31 N3 O2 | 442 | 12.7 | 85 |
| 868 | 1851 | C28 H31 N3 O2 | 442 | 14.3 | 95 |
| 869 | 1852 | C28 H29 N3 O3 | 456 | 3.4 | 22 |
| 870 | 1853 | C27 H29 N3 O6 S | 524 | 15.4 | 87 |
| 871 | 1854 | C29 H31 N3 O4 S | 518 | 15.8 | 90 |
| 872 | 1855 | C28 H31 N3 O4 S | 506 | 17.0 | 99 |

| | | | | | |
|-----|------|--------------------|-----|-------|----|
| 873 | 1856 | C28 H31 N3 O4 S | 506 | 3.0 | 17 |
| 874 | 1857 | C28 H29 N3 O5 S | 520 | 10.0 | 57 |
| 875 | 1858 | C20 H22 Br2 N4 O2 | 511 | 9.3* | 37 |
| 876 | 1859 | C21 H25 Br N4 O3 | 461 | 6.7* | 29 |
| 877 | 1860 | C21 H25 Br N4 O4 | 477 | 9.5* | 40 |
| 878 | 1861 | C21 H25 Br N4 O4 | 477 | 10.0* | 42 |
| 879 | 1862 | C20 H23 Br N4 O3 | 447 | 7.8* | 34 |
| 880 | 1863 | C21 H23 Br N4 O4 | 475 | 3.4* | 14 |
| 881 | 1864 | C21 H25 Br N4 O2 S | 477 | 3.9* | 16 |
| 882 | 1865 | C22 H25 Br N4 O3 | 473 | 6.4* | 27 |
| 883 | 1866 | C23 H29 Br N4 O2 | 472 | 7.0* | 29 |
| 884 | 1867 | C23 H29 Br N4 O2 | 473 | 7.6* | 32 |
| 885 | 1868 | C24 H31 Br N4 O2 | 487 | 9.1* | 37 |
| 886 | 1869 | C20 H22 Br I N4 O2 | 557 | 8.9* | 33 |
| 887 | 1870 | C21 H25 I N4 O3 | 509 | 9.2* | 37 |
| 888 | 1871 | C21 H25 I N4 O4 | 525 | 6.3* | 25 |
| 889 | 1872 | C21 H25 I N4 O4 | 525 | 5.9* | 23 |
| 890 | 1873 | C20 H23 I N4 O3 | 495 | 7.7* | 31 |
| 891 | 1874 | C21 H23 I N4 O4 | 523 | 8.2* | 32 |
| 892 | 1875 | C23 H27 I N4 O2 | 519 | 6.7* | 26 |
| 893 | 1876 | C21 H25 I N4 O2 | 525 | 4.3* | 17 |
| 894 | 1877 | C22 H27 I N4 O2 | 507 | 7.9* | 32 |
| 895 | 1878 | C22 H25 I N4 O3 | 521 | 8.4* | 33 |
| 896 | 1879 | C23 H29 I N4 O2 | 521 | 8.2* | 32 |
| 897 | 1880 | C23 H29 I N4 O2 | 521 | 8.1* | 32 |
| 898 | 1881 | C24 H31 I N4 O2 | 535 | 8.6* | 33 |
| 899 | 1882 | C20 H22 Br N5 O4 | 476 | 5.3* | 22 |
| 900 | 1883 | C21 H25 N5 O5 | 428 | 5.7* | 26 |
| 901 | 1884 | C21 H25 N5 O6 | 444 | 8.2* | 36 |
| 902 | 1885 | C21 H25 N5 O6 | 444 | 5.0* | 22 |
| 903 | 1886 | C20 H23 N5 O5 | 414 | 8.7* | 40 |
| 904 | 1887 | C21 H23 N5 O6 | 442 | 7.8* | 34 |
| 905 | 1888 | C23 H27 N5 O4 | 438 | 5.6* | 25 |
| 906 | 1889 | C21 H25 N5 O4 S | 444 | 13.2* | 58 |
| 907 | 1890 | C22 H27 N5 O4 | 426 | 11.3* | 51 |
| 908 | 1891 | C22 H25 N5 O5 | 440 | 7.4* | 33 |
| 909 | 1892 | C22 H27 N5 O4 | 426 | 5.5* | 25 |
| 910 | 1893 | C23 H29 N5 O4 | 440 | 5.7* | 25 |
| 911 | 1894 | C23 H29 N5 O4 | 440 | 9.4* | 41 |

| | | | | | |
|-----|------|---------------|-----|------|----|
| 912 | 1895 | C24 H31 N5 O4 | 455 | 8.5* | 37 |
|-----|------|---------------|-----|------|----|

*トリフルオロ酢酸塩の収率。

[参考例7] 2-カルバモイル-1-(4-クロロベンジル)ピロリジンの合成

d 1-プロリンアミド・塩酸塩 (2. 5 g、21. 8 mmol) のアセトニトリル (35 mL) 溶液に、トリエチルアミン (7. 45 mL) と4-クロロベンジルクロリド (3. 88 g、24. 1 mmol) を加えた。この反応混合物を70°Cで4時間、続いて25°Cで16時間攪拌した。得られた混合物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、水で洗浄した (30 mL × 3)。有機層を乾燥し ($MgSO_4$) 、濃縮した。クロマトグラフィー (SiO_2 、メタノール-ジクロロメタン) により10 2-カルバモイル-1-(4-クロロベンジル)ピロリジンを得た (5. 21 g、81%)。

[参考例8] 2-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル)ピロリジンの合成

2-カルバモイル-1-(4-クロロベンジル)ピロリジンを1M $BH_3\text{-THF}$ (9. 4 mL) に溶解し、70°Cに加熱した。16時間と25時間後の2回、さらに1M $BH_3\text{-THF}$ (0. 5当量) を加えた。40時間後1M 塩酸を加え、3時間還流させ、3M 塩酸 (6 mL) を加え、反応物をさらに3時間加熱攪拌した。25°Cまで冷却し、6M NaOH水溶液にてアルカリ性とし、ジクロロメタン ($4 \times 15 mL$) にて抽出した。クロマトグラフィー (SiO_2 、 $PrOH/H_2O/NH_4OH = 8 : 1 : 1$) で精製することにより、2-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン (1. 21 g、86%)を得た。

さらに、光学的活性な (S)-2-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル)ピロリジンと (R)-2-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル)ピロリジンを、それぞれ相当する原料および反応剤を用いて上記の方法に従って合成25 した。

(S)-2-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン: 1H NMR ($CDCl_3$ 、400 MHz) δ 1.40-1.80 (m, 5 H), 1.80-1.95 (m, 1 H), 2.12-2.21 (m, 1 H), 2.48-2.65 (m, 1 H), 2.66-2.78 (m, 2 H), 2.85-2.95 (m, 1 H), 3.26 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 3.93 (d, $J = 13.2$, 1 H), 7.20-7.40 (m, 4 H)

(R) - 2 - (アミノメチル) - 1 - (4 - クロロベンジル) ピロリジンは、(S) - 异性体と同じ¹H NMRを示した。

[実施例 913] 2 - [(N - ベンゾイルロイシル) アミノメチル] - 1 - (4 - クロロベンジル) ピロリジン (化合物番号 344) の合成

5 2 - (アミノメチル) - 1 - (4 - クロロベンジル) ピロリジン (22.5 mg
、0.10 mmol) と d1 - ベンゾイルロイシン (0.12 mL) のクロロホルム (1 mL) 溶液に、EDCI (23 mg) 、HOBT (16.2 mg) 、および
トリエチルアミン (15.2 μL) を加え、25°Cで16時間攪拌した。この反応
混合物を、ジクロロメタン (0.5 mL) で希釈し、2M NaOH水溶液 (0.
10 7.5 mL × 2) で洗浄し、PTFE膜で濾過することによって乾燥し、濃縮することにより、2 - [(N - ベンゾイルロイシル) アミノメチル] - 1 - (4 - クロロ
ベンジル) ピロリジン (化合物番号 344) を得た (74 mg、定量的)。純度を
HPLC/MSにて求めた (85%)。ESI/MS m/e 442 (M⁺+H,
C₂₃H₃₂C₁N₃O₂)

15 [実施例 914 - 933]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 9
13 の方法に従って合成した。必要であれば、クロマトグラフィー (HPLC - C₁₈
、アセトニトリル/H₂O/TFA) で精製し、目的物を TFA 塩として得た。ESI/MS データ、収量、および収率を表 19 にまとめた。また、化合物番号 33
20 9 と 340 はそれぞれ下記の¹H NMRを示した。

表 19

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|---|------------|---------|--------|
| 914 | 330 | C ₂₁ H ₂₄ C ₁ N ₃ O ₂ | 386 | 75* | 定量的 |
| 915 | 331 | C ₂₂ H ₂₆ C ₁ N ₃ O ₂ | 400 | 44* | 70 |
| 916 | 332 | C ₂₄ H ₃₀ C ₁ N ₃ O ₅ | 476 | 57 | 定量的 |
| 917 | 333 | C ₂₀ H ₂₃ C ₁ N ₄ O ₂ | 387 | 40 | 定量的 |
| 918 | 334 | C ₂₂ H ₂₆ C ₁ N ₃ O ₂ | 400 | 68 | 定量的 |
| 919 | 335 | C ₂₁ H ₂₃ C ₁ N ₄ O ₄ | 431 | 73 | 定量的 |
| 920 | 336 | C ₂₂ H ₂₃ C ₁ F ₃ N ₃ O ₂ | 454 | 75 | 定量的 |
| 921 | 337 | C ₂₂ H ₂₆ C ₁ N ₃ O ₂ | 400 | 68 | 定量的 |
| 922 | 338 | C ₂₂ H ₂₆ C ₁ N ₃ O ₂ | 400 | 70 | 定量的 |

| | | | | | |
|-----|-----|--------------------|-----|------|-----|
| 923 | 341 | C22 H26 Cl N3 O2 | 400 | 80* | 定量的 |
| 924 | 342 | C22 H26 Cl N3 O2 | 400 | 68 | 定量的 |
| 925 | 343 | C24 H30 Cl N3 O2 | 428 | 63 | 定量的 |
| 926 | 345 | C23 H27 Cl N2 O2 | 399 | 68* | 定量的 |
| 927 | 346 | C23 H26 Cl F N2 O3 | 433 | 51 | 定量的 |
| 928 | 347 | C24 H29 Cl N2 O2 | 413 | 47 | 定量的 |
| 929 | 348 | C23 H27 Cl N2 O2 | 399 | 26 | 定量的 |
| 930 | 349 | C21 H25 Cl N2 O3 S | 421 | 42 | 定量的 |
| 931 | 350 | C26 H33 Cl N2 O3 | 457 | 12.4 | 54 |
| 932 | 351 | C22 H26 Cl N3 O3 | 416 | 34 | 81 |
| 933 | 352 | C22 H25 Cl2 N3 O3 | 450 | 51 | 定量的 |

* トリフルオロ酢酸塩の収率。

[実施例 934] 化合物番号 339 : 82% ; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.52-1.75 (m, 4 H), 1.84-1.95 (m, 1 H), 2.10-2.20 (m, 1 H), 2.67-2.78 (m, 1 H), 2.80-2.90 (m, 1 H), 3.10-3.20 (m, 1 H), 3.25 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 3.50-3.60 (m, 1 H), 3.89 (d, J = 13.1 Hz, 1 H); 4.28-4.20 (m, 2 H), 7.00-7.05 (m, 1 H), 7.12-7.29 (m, 4 H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.10-8.27 (m, 2 H)

[実施例 935] 化合物番号 340 : 68% ; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.55-1.73 (m, 4 H), 1.86-1.97 (m, 1 H), 2.12-2.21 (m, 1 H), 2.67-2.76 (m, 1 H), 2.86-2.93 (m, 1 H), 3.14-3.21 (m, 1 H), 3.27 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 3.52-3.59 (m, 1 H), 3.89 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 4.09-4.21 (m, 2 H), 7.00-7.07 (m, 1 H), 7.12-7.30 (m, 4 H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.10-8.25 (m, 2 H)

15 [参考例 9] 3-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル)ピロリジンの合成

4-カルボキシ-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン-2-オン (5.05 g, 20 mmol)、EDCI (2.85 g, 22 mmol)、HOBT (2.97 g, 22 mmol)、およびジクロロメタン (100 mL) の混合物に 0.5 M アンモニアのジオキサン溶液 (60 mL, 30 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 15 時間攪拌し、2M HCl (3回) と 2M NaOH 水溶液 (100 mL × 4) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮す

ることにより、4-カルバモイル-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン-2-オン(1.49g)を無色の固体として得た。

4-カルバモイル-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン-2-オン(1.49g)のTHF(15mL)溶液に1.0M BH₃のTHF溶液(25mL)を加えた。この反応混合物を室温で15時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧下に除去した。水(30mL)と濃塩酸(10mL)を加え、混合物を100℃で2時間、室温で1時間攪拌した。2M NaOH水溶液(100mL)を加え、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。有機層を合わせて、K₂CO₃で乾燥、濾過、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、15%メタノール-5%トリエチルアミン/ジクロロメタン)で精製することにより、3-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン(860mg、19%)を無色油状物として得た。

[参考例10] 1-(4-クロロベンジル)-3-[グリシルアミノ]メチル
]ピロリジンの合成

3-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン(860mg、3.8mmol)、トリエチルアミン(5.7mmol)、N-tert-ブトキシカルボニルグリシン(704mg)、EDCI(594mg)、HOBT(673mg)、およびジクロロメタン(20mL)の混合物を室温で15時間攪拌した。ジクロロメタン(50mL)を加え、溶液を2M NaOH水溶液(50mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮することにより、3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]アミノメチル]-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン(1.31g、90%)を得た。

3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]アミノメチル]-1-(4-クロロベンジル)ピロリジン(804mg、2.11mmol)のメタノール(10mL)溶液に4M HClのジオキサン溶液(5mL)を加えた。室温で3.5時間攪拌した後、濃縮し、1M NaOH水溶液(20mL)を加えた。ジクロロメタン(20mL×3)で抽出し、抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮することにより、1-(4-クロロベンジル)-3-[グリシルアミノ]メチル]ピロリジン(599mg、100%)を得た。純度をRPLC/MSにて求めた(100%)。ESI/MS m/e 282.2 (M⁺+H、C₁₄H₂₀O₂N₃O)

[実施例 936] 3-[[N-[3-トリフルオロメチルベンゾイル] グリシル
]アミノメチル] -1-(4-クロロベンジル) ピロリジン (化合物番号 1463
) の合成

3-(トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (0. 058 mmol) のジク
5 ロロメタン (0. 2 mL) 溶液を、1-(4-クロロベンジル) -3-[(グリシ
ルアミノ) メチル] ピロリジン (0. 050 mmol) のクロロホルム (0. 2 m
L) 溶液とピペリジノメチルポリスチレン (60 mg) のジクロロメタン (1 mL
) 溶液の混合物に加えた。この反応混合物を室温で 2. 5 時間攪拌した後、メタノ
10 ール (0. 30 mL) を加え、この反応混合物を Varian™ SCX カラムに負
荷し、メタノール (15 mL) で洗浄した。生成物を、2M NH₃ のメタノール (5 mL)
15 溶液を用いて溶出し、濃縮することにより、(3-[[N-[3-トリフルオロメチルベンゾイル] グリシル] アミノメチル] -1-(4-クロロベンジル) ピロリジン (化合物番号 1463) を得た (22. 4 mg、99%)。純度を RPLC/MS にて求めた (97%)。ESI/MS m/e 454. 2 (M⁺+H
、C₂₂H₂₃C1F₃N₃O₂)

[実施例 937-944]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 9
36 の方法に従って合成した。ESI/MS データ、収量、および収率を表 20 に
まとめた。

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|---|------------|---------|--------|
| 937 | 1464 | C ₂₂ H ₂₃ C ₁ F ₃ N ₃ O ₃ | 470.0 | 21.0 | 89 |
| 938 | 1465 | C ₂₃ H ₂₂ C ₁ F ₆ N ₃ O ₂ | 522.0 | 24.5 | 94 |
| 939 | 1466 | C ₂₁ H ₂₃ BrC ₁ N ₃ O ₂ | 466.0 | 20.8 | 90 |
| 940 | 1467 | C ₂₁ H ₂₃ C ₁₂ N ₃ O ₂ | 420.0 | 19.6 | 93 |
| 941 | 1468 | C ₂₁ H ₂₃ C ₁ N ₄ O ₄ | 431.2 | 19.5 | 91 |
| 942 | 1469 | C ₂₂ H ₂₂ C ₁ F ₄ N ₃ O ₂ | 472.0 | 21.8 | 92 |
| 943 | 1470 | C ₂₁ H ₂₂ C ₁₃ N ₃ O ₂ | 456.0 | 22.1 | 97 |
| 944 | 1471 | C ₂₁ H ₂₂ C ₁ F ₂ N ₃ O ₂ | 422.0 | 20.9 | 99 |

[実施例 945] 3-[[N-(2-アミノ-4, 5-ジフルオロベンゾイル)

グリシル] アミノメチル] -1- (4-クロロベンジル) ピロリジン (化合物番号
1506) の合成

1 - (4-クロロベンジル) -3- [(グリシルアミノ) メチル] ピロリジン (0. 050 mmol) のクロロホルム (1. 35 mL) と t e r t -ブタノール (0. 05 mL) の溶液に、2-アミノ-4, 5-ジフルオロ安息香酸 (0. 060 mmol)、ジイソプロピルカルボジイミド (0. 060 mmol) およびHOBt (0. 060 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で19時間攪拌した後、VarianTM SCXカラムに負荷し、メタノール/クロロホルム=1:1 (10 mL) とメタノール (10 mL) で洗浄した。生成物を、2M NH₃のメタノール (5 mL) 溶液を用いて溶出し、濃縮することにより、3- [[N- [2-アミノ-4, 5-ジフルオロベンゾイル] グリシル] アミノメチル] -1- (4-クロロベンジル) ピロリジン (化合物番号 1506) を得た (22.0 mg、定量的)。純度を RPLC/MS にて求めた (92%)。ESI/MS m/e 437 (M⁺+H、C₂₁H₂₃ClF₂N₄O₂)

15 [実施例 946-952]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 945 の方法に従って合成した。ESI/MS データ、収量、および収率を表 21 にまとめた。

表 21

20

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|---|------------|---------|--------|
| 946 | 1506 | C ₂₁ H ₂₄ BrClN ₄ O ₂ | 481 | 20.6 | 86 |
| 947 | 1507 | C ₂₁ H ₂₄ FClN ₄ O ₂ | 419 | 21.7 | 定量的 |
| 948 | 1509 | C ₂₇ H ₂₈ ClN ₃ O ₂ | 462 | 26.5 | 定量的 |
| 949 | 1510 | C ₂₁ H ₂₄ ClIN ₄ O ₂ | 527 | 22.0 | 84 |
| 950 | 1511 | C ₁₉ H ₂₁ BrClN ₃ O ₂ S | 472 | 23.7 | 定量的 |
| 951 | 1512 | C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₂ | 435 | 22.3 | 定量的 |
| 952 | 1513 | C ₂₇ H ₂₈ ClN ₃ O ₄ S | 526 | 24.6 | 94 |

[参考例 11] 1 - (4-クロロベンジル) ニペコチン酸の合成

4-クロロベンジルクロリド (6. 42 g、39. 9 mmol) と iPr₂NEt (7. 74 g、40. 0 mmol) を、ニペコチン酸エチル (6. 29 g、40.

0 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 溶液に加えた。この反応混合物を 70 °Cで 1.5 時間攪拌した後、溶媒を減圧下に除去した。残査に飽和 Na HCO₃水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を飽和 Na HCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧下に除去することにより、1-(4-クロロベンジル)ニペコチン酸エチルを赤黄色の油状物として得た (11.0 g, 97.8%)。このものは精製することなく使用した。純度を RPLC/MS にて求めた (97%)。ESI/MS m/e 382.2 (M⁺+H, C₁₅H₂₁C₁NO₂)

LiOH (1.66 g) のH₂O (25 mL) 溶液を、1-(4-クロロベンジル)ニペコチン酸エチルの THF (60 mL) 溶液に加えた。この反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去しアモルファス状固体を得た。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 50%メタノール-クロロメタン) にて精製し、1-(4-クロロベンジル)ニペコチン酸 (9.75 g, 98.2%) を黄白色アモルファス状固体として得た。純度を RPLC/MS にて求めた (>95%)。ESI/MS m/e 254.0 (M⁺+H, C₁₃H₁₇C₁NO₂)

[参考例 12] 1-(4-クロロベンジル)-3-[tert-ブトキシカルボニルアミノ]ピペリジンの合成

1-(4-クロロベンジル)ニペコチン酸 (7.06 g, 27.8 mmol) のBuOH (500 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.38 g) と活性化した 3 モレキュラーシーブ (30 g) を加えた。ジフェニルホスホリルアジド (8.58 g) を加え、この反応混合物を還流下、18 時間攪拌した。冷却し、溶媒を減圧下に除去した後、残査を酢酸エチル (500 mL) に溶解し、有機層を飽和 Na HCO₃水溶液 (100 mL × 2) と食塩水 (50 mL) で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、減圧下に濃縮した。クロマトグラフィー (SiO₂, 25%酢酸エチル-ヘキサン) により精製し、1-(4-クロロベンジル)-3-[tert-ブトキシカルボニルアミノ]ピペリジン (2.95 g, 32.6%) を白色結晶質固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.4-1.75 (br, 4 H), 2.2-2.7 (br, 4 H), 3.5 (br, 2 H), 3.8 (br, 4 H), 7.3 (br, 4 H); 純度を RPLC/MS にて求めた (>99%)。ESI/MS m/e 269.2 (M⁺+H-56, C₁₇H₂₆C₁N₂O₂)

[参考例 13] 3-アミノ-1-(4-クロロベンジル)ピペリジンの合成

1 - (4-クロロベンジル) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン (2. 55 g、7. 85 mmol) のメタノール (25 mL) 溶液に、1M HCl-Et₂O (50 mL) を加えた。この反応混合物を25°Cで15時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、3-アミノ-1-(4-クロロベンジル) ピペリジン・二塩酸塩をアモルファス状固体として得た (2. 49 g、定量的)。純度をRPLC/MSにて求めた (> 95%)。ESI/MS m/e 225. 2 (M⁺+H、C₁₂H₁₈C₁N₂)

[実施例953] 1 - (4-クロロベンジル) - 3 - [N - (3-メチルベンゾイル) グリシン] アミノ] ピペリジン (化合物番号355) の合成

10 N - (3-メチルベンゾイル) グリシン (10. 6 mg、0. 055 mmol)、EDCI (10. 5 mg) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (7. 4 g) を、1 - (4-クロロベンジル) - 3 - アミノピペリジン・二塩酸塩 (14. 9 mg、0. 050 mmol) とトリエチルアミン (15. 2 mg) のクロロホルム (2. 5 mL) 溶液に加えた。この反応混合物を25°Cで16時間攪拌し、2 N NaOH水溶液 (2 mL × 2) と食塩水 (1 mL) で洗浄した。PTFE膜による濾過後、溶媒を減圧下に除去し、1 - (4-クロロベンジル) - 3 - [N - (3-メチルベンゾイル) グリシン] アミノ] ピペリジン (化合物番号355) を得た (17. 4 mg、87%)。純度をRPLC/MSにて求めた (97%)。ESI/MS m/e 400. 0 (M⁺+H、C₂₂H₂₆C₁N₃O₂)

20 [実施例954-982]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例953の方法に従って合成した。ESI/MSデータ、収量、および収率を表22にまとめた。また、化合物番号358は下記の¹H NMRを示した。

表 22

25

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|--|------------|---------|--------|
| 954 | 354 | C ₂₁ H ₂₄ C ₁ N ₃ O ₂ | 386 | 16.1 | 83 |
| 955 | 356 | C ₂₀ H ₂₃ C ₁ N ₄ O ₂ | 387 | 19.4 | 100 |
| 956 | 357 | C ₂₂ H ₂₆ C ₁ N ₃ O ₂ | 400 | 16.8 | 84 |
| 957 | 359 | C ₂₂ H ₂₆ C ₁ N ₃ O ₂ | 400 | 8.9 | 17 |
| 958 | 360 | C ₂₂ H ₂₅ C ₁ N ₄ O ₄ | 445 | 25.6 | 定量的 |

| | | | | | |
|-----|-----|--------------------|-----|------|-----|
| 959 | 361 | C23 H27 Cl N2 O2 | 399 | 15.5 | 29 |
| 960 | 362 | C24 H29 Cl N2 O3 | 429 | 12.4 | 58 |
| 961 | 363 | C21 H25 Cl N2 O2 S | 405 | 22.2 | 定量的 |
| 962 | 364 | C24 H29 Cl N2 O4 | 445 | 20.7 | 93 |
| 963 | 365 | C24 H29 Cl N2 O2 | 413 | 15.6 | 75 |
| 964 | 366 | C23 H26 Cl F N2 O3 | 433 | 21.6 | 100 |
| 965 | 367 | C23 H27 Cl N2 O2 | 399 | 11.9 | 60 |
| 966 | 368 | C22 H25 Cl N2 O2 | 385 | 16.0 | 83 |
| 967 | 369 | C22 H24 Cl2 N2 O2 | 419 | 13.9 | 60 |
| 968 | 370 | C26 H33 Cl N2 O3 | 457 | 15.9 | 54 |
| 969 | 371 | C25 H31 Cl N2 O3 | 443 | 19.6 | 84 |
| 970 | 372 | C21 H25 Cl N2 O3 S | 421 | 23.0 | 定量的 |
| 971 | 373 | C23 H28 Cl N3 O2 | 414 | 19.1 | 92 |
| 972 | 374 | C24 H30 Cl N3 O3 | 444 | 18.6 | 84 |
| 973 | 375 | C23 H27 Cl2 N3 O2 | 448 | 18.0 | 80 |
| 974 | 376 | C24 H30 Cl N3 O3 | 444 | 19.6 | 88 |
| 975 | 377 | C25 H31 Cl2 N3 O2 | 476 | 20.7 | 87 |
| 976 | 378 | C27 H33 Cl F N3 O2 | 486 | 23.9 | 98 |
| 977 | 379 | C25 H30 Cl N3 O3 | 456 | 33.3 | 定量的 |
| 978 | 380 | C24 H30 Cl N3 O2 | 428 | 9.8 | 46 |
| 979 | 381 | C21 H26 Cl N3 O3 S | 436 | 10.3 | 47 |
| 980 | 382 | C22 H26 Cl N3 O3 | 416 | 24.4 | 定量的 |
| 981 | 383 | C22 H25 Cl2 N3 O3 | 450 | 27.5 | 定量的 |

[実施例982] 化合物番号358 : 88% ; ^1H NMR (CDCl₃) δ 1.5
 3-1.75 (m, 4 H), 2.12-2.20 (m, 1 H), 2.37-2.50 (m, 2 H), 2.53-2.61 (m, 1 H)
 , 3.38-3.50 (m, 2 H), 2.53-2.61 (m, 1 H), 3.38-3.50 (m, 2 H), 4.06-4.20 (m,
 5 3 H), 7.10-7.13 (m, 1 H), 7.18-7.30 (m, 4 H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7
 .79 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H)

[参考例14] 1-ベンジル-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン]アミノ]ピペリジンの合成

4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (3.80 g、20 mmol) のジクロロ
 10 メタン (40 mL) 溶液に、N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン (3
 .48 g、20 mmol)、EDCI (4.02 g、21 mmol)、およびHO
 BT (2.83 g、21 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で12時間攪

拌した後、2M NaOH溶液を加えた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した(20mL×2)。有機層を合わせて水(20mL)および食塩水(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン=85:12:3)で精製することにより、1-ベンジル-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]アミノピペリジンを得た(6.59g、95%)。

[参考例15] 1-ベンジル-4-(グリシルアミノ)ピペリジンの合成

1-ベンジル-4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]アミノピペリジン(6.59g)のメタノール(80mL)溶液に、4M HClのジオキサン溶液を加えた。この溶液を室温で2時間攪拌した。濃縮後、2M NaOH水溶液(20mL)を加え、ジクロロメタン(40mL)で抽出し、抽出物を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン=85:12:3)で精製することにより1-ベンジル-4-(グリシルアミノ)ピペリジン(3.91g、83%)を得た:¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.47-1.59(m, 2H), 1.59(br, 2H), 1.76-1.96(m, 2H), 2.10-2.19(m, 2H), 2.75-2.87(m, 2H), 3.29(s, 2H), 3.50(s, 2H), 3.65-3.89(m, 1H), 7.15-7.23(m, 1H), 7.23-7.33(m, 5H)

その他の4-アシルアミノ-1-ベンジルピペリジンを、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて参考例14と15の方法に従って合成した。

4-(β-アラニルアミノ)-1-ベンジルピペリジン: 2.46g、51% (2工程)。

1-ベンジル-4-((S)-ロイシルアミノ)ピペリジン: 1.78g、74% (2工程)。

1-ベンジル-4-((R)-ロイシルアミノ)ピペリジン: 1.48g、61% (2工程)。

[実施例983] 4-(N-ベンゾイルグリシル)アミノ-1-ベンジルピペリジン(化合物番号386)の合成

塩化ベンゾイル(0.060mmol)のクロロホルム(0.4mL)溶液を、1-ベンジル-4-(グリシルアミノ)ピペリジン(0.050mmol)とトリエチルアミン(0.070mmol)のクロロホルム(1.0mL)溶液に加えた

。この反応混合物を室温で12時間振とうした後、(アミノメチル)ポリスチレン樹脂(1.04mmol/g、50mg、50mmol)を加え、室温で12時間振とうした。反応混合物を濾過し、樹脂をジクロロメタン(0.5mL)で洗浄した。濾液と洗液を合わせて、ジクロロメタン(4mL)を加え、溶液を2M NaOH水溶液(0.5mL)で洗浄し、4-(N-ベンゾイルグリシル)アミノ-1-ベンジルピペリジン(化合物番号386)を得た(11.3mg、64%)。純度をRPLC/MSにて求めた(94%)。ESI/MS m/e 352.0(M⁺+H、C₂₁H₂₅N₃O₂)

[実施例984-1034]

10 本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例983の方法に従って合成した。ESI/MSデータ、収量、および収率を表23にまとめた。

表 23

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|---|------------|---------|--------|
| 984 | 384 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 400 | 60.0 | 定量的 |
| 985 | 385 | C ₂₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ | 431 | 58.7 | 91 |
| 986 | 387 | C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₂ | 402.5 | 15.5 | 77 |
| 987 | 388 | C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₄ | 397.0 | 16.2 | 82 |
| 988 | 389 | C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₄ | 410.0 | 16.2 | 79 |
| 989 | 390 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ | 420.0 | 17.4 | 83 |
| 990 | 391 | C ₂₂ H ₂₃ F ₄ N ₃ O ₂ | 438.0 | 18.4 | 84 |
| 991 | 392 | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₃ | 436.0 | 17.1 | 79 |
| 992 | 393 | C ₂₁ H ₂₄ BrN ₃ O ₂ | 430.0 | 18.0 | 84 |
| 993 | 394 | C ₂₁ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ | 386.0 | 16.4 | 85 |
| 994 | 395 | C ₂₁ H ₂₄ BrN ₃ O ₂ | 430.0 | 17.2 | 80 |
| 995 | 396 | C ₂₁ H ₂₃ F ₂ N ₃ O ₂ | 388.0 | 15.1 | 78 |
| 996 | 397- | C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 420.0 | 11.7 | 56 |
| 997 | 398 | C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₂ | 366.0 | 13.1 | 72 |
| 998 | 399 | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 416.0 | 15.8 | 76 |
| 999 | 400 | C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₄ | 411.0 | 17.4 | 85 |
| 1000 | 401 | C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₄ | 424.0 | 16.9 | 80 |
| 1001 | 402 | C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ | 434.0 | 17.7 | 82 |
| 1002 | 403 | C ₂₃ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂ | 452.0 | 18.6 | 82 |

| | | | | | |
|------|------|---------------------|-------|-------|-----|
| 1003 | 404 | C23 H26 F3 N3 O3 | 450.0 | 17.8 | 79 |
| 1004 | 405 | C22 H26 Br N3 O2 | 444.0 | 17.9 | 81 |
| 1005 | 406 | C22 H26 Cl N3 O2 | 400.0 | 15.5 | 78 |
| 1006 | 407 | C22 H26 Br N3 O2 | 444.0 | 17.8 | 80 |
| 1007 | 408 | C22 H25 F2 N3 O2 | 402.0 | 15.6 | 78 |
| 1008 | 409 | C22 H25 Cl2 N3 O2 | 434.0 | 17.6 | 81 |
| 1009 | 410 | C25 H33 N3 O2 | 408.0 | 16.2 | 79 |
| 1010 | 411 | C29 H35 N3 O2 | 458.5 | 18.8 | 82 |
| 1011 | 412 | C25 H32 N4 O4 | 453.0 | 19.4 | 86 |
| 1012 | 413 | C27 H35 N3 O4 | 466.0 | 19.8 | 85 |
| 1013 | 414 | C26 H32 F3 N3 O2 | 476.0 | 20.2 | 85 |
| 1014 | 415 | C26 H31 F4 N3 O2 | 494.0 | 20.5 | 83 |
| 1015 | 416 | C26 H32 F3 N3 O3 | 492.0 | 19.5 | 79 |
| 1016 | 417 | C25 H32 Br N3 O2 | 486.0 | 19.1 | 79 |
| 1017 | 418 | C25 H32 Cl N3 O2 | 442.0 | 17.7 | 80 |
| 1018 | 419 | C25 H32 Br N3 O2 | 486.0 | 20.3 | 83 |
| 1019 | 420 | C25 H31 F2 N3 O2 | 444.0 | 18.6 | 84 |
| 1020 | 421 | C25 H31 Cl2 N3 O2 | 476.0 | 19.4 | 81 |
| 1021 | 422 | C25 H33 N3 O2 | 408.0 | 14.4 | 71 |
| 1022 | 423 | C29 H35 N3 O2 | 458.0 | 16.4 | 72 |
| 1023 | 424 | C25 H32 N4 O4 | 453.0 | 18.1 | 80 |
| 1024 | 425 | C27 H35 N3 O4 | 466.0 | 16.4 | 70 |
| 1025 | 426 | C26 H32 F3 N3 O2 | 476.0 | 17.3 | 73 |
| 1026 | 427 | C26 H31 F4 N3 O2 | 494.0 | 18.8 | 76 |
| 1027 | 428 | C26 H32 F3 N3 O3 | 492.0 | 18.4 | 75 |
| 1028 | 429 | C25 H32 Br N3 O2 | 486.0 | 17.9 | 74 |
| 1029 | 430 | C25 H32 Cl N3 O2 | 442.0 | 15.7 | 71 |
| 1030 | 431 | C25 H32 Br N3 O2 | 486.0 | 17.7 | 73 |
| 1031 | 432 | C25 H31 F2 N3 O2 | 444.0 | 16.6 | 75 |
| 1032 | 433 | C25 H31 Cl2 N3 O2 | 476.0 | 18.7 | 78 |
| 1033 | 1016 | C22 H23 Cl F3 N3 O2 | 454 | 32.5* | 53 |
| 1034 | 1017 | C21 H24 Cl N3 O2 | 386 | 55.2* | 定量的 |

* トリフルオロ酢酸塩の収率。

[参考例 16] 3-カルバモイル-1-(4-クロロベンジル)ピペリジンの合成

5 ニペコタミド (6. 40 g, 50 mmol) のアセトニトリル (150 mL) と

エタノール (20 mL) 溶液に、トリエチルアミン (7. 0 mL, 50 mmol) と 4-クロロベンジルクロリド (8. 05 g, 50 mmol) を加えた。この反応混合物を 50°C で 16 時間攪拌した。室温に冷却後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) と水 (150 mL) を加え、酢酸エチル (150 mL × 3) で抽出し、抽出液を食塩水で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して淡赤の固体を得た。この粗製固体をエーテル (100 mL) で洗浄し、3-カルバモイル-1-(4-クロロベンジル) ピペリジンを得た (6. 98 g, 54%)

5 [参考例 17] 3-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル) ピペリジンの合成

10 3-カルバモイル-1-(4-クロロベンジル) ピペリジン (3. 80 g, 15 mmol) を THF (30 mL) に溶解し、1M BH₃-THF (9. 4 mL) を加え、70°C で 15 時間攪拌した。0°C に冷却後、2M 塩酸 (50 mL) を加え、室温でさらに 3 時間攪拌し、4M NaOH 水溶液にてアルカリ性とし、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。抽出液を合わせて食塩水で洗浄し、無水 Na₂S
15 O₄ で乾燥、濾過、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル/エタノール/トリエチルアミン = 80 : 15 : 5) で精製することにより 3-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル) ピペリジン (2. 05 g, 55%) を得た: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.00–1.09 (m, 1 H), 1.50–1.87 (m, 7 H), 1.97–2.06 (m, 1 H), 2.65–2.77 (m, 2 H), 3.16–3.26 (m, 2 H), 3.20 32 (s, 2 H), 3.40 (d, J = 13.3 Hz, 1 H), 3.49 (d, J = 13.3 Hz, 1 H), 7.22–7.33 (m, 5 H)

20 [実施例 1035] 3-[(N-ベンゾイルグリシル) アミノ] メチル-1-(4-クロロベンジル) ピペリジン (化合物番号 434) の合成

25 塩化ベンゾイル (0. 060 mmol) のクロロホルム (0. 4 mL) 溶液を、3-[(グリシルアミノ) メチル]-1-(4-クロロベンジル) ピペリジン (0. 050 mmol) とトリエチルアミン (0. 070 mmol) のクロロホルム (1. 0 mL) 溶液に加えた。この反応混合物を室温で 2. 5 時間振とうした後、(アミノメチル) ポリスチレン樹脂 (1. 04 mmol/g, 50 mg, 50 mmol) を加え、室温で 12 時間振とうした。濾過し、樹脂をジクロロメタン (0. 5 mL) で洗浄した。濾液と洗液を合わせ、ジクロロメタン (4 mL) を加えて、2 M NaOH 水溶液 (0. 5 mL) で洗浄、濃縮することにより、3-[(N-ベ

ンゾイルグリシル) アミノ] メチル-1-(4-クロロベンジル) ピペリジン(化合物番号434)を得た(14.7mg、74%)。純度をRPLC/MSにて求めた(91%)。ESI/MS m/e 400 ($M^+ + H$ 、 $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$)

5 [実施例1036-1058]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例1035の方法に従って合成した。ESI/MSデータ、収量、および収率を表24にまとめた。

表 24

10

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|---------------------------|------------|---------|--------|
| 1036 | 435 | $C_{26}H_{28}ClN_3O_2$ | 450 | 16.0 | 71 |
| 1037 | 436 | $C_{22}H_{25}ClN_4O_4$ | 445 | 18.9 | 85 |
| 1038 | 437 | $C_{24}H_{28}ClN_3O_4$ | 458 | 18.2 | 79 |
| 1039 | 438 | $C_{23}H_{25}ClF_3N_3O_2$ | 468 | 19.0 | 81 |
| 1040 | 439 | $C_{23}H_{24}ClF_4N_3O_2$ | 486 | 20.2 | 83 |
| 1041 | 440 | $C_{23}H_{25}ClF_3N_3O_3$ | 484 | 18.9 | 78 |
| 1042 | 441 | $C_{22}H_{25}BrClN_3O_2$ | 478 | 19.2 | 80 |
| 1043 | 442 | $C_{22}H_{25}Cl_2N_3O_2$ | 434 | 17.3 | 80 |
| 1044 | 443 | $C_{22}H_{25}BrClN_3O_2$ | 478 | 18.8 | 79 |
| 1045 | 444 | $C_{22}H_{24}ClF_2N_3O_2$ | 436 | 16.7 | 77 |
| 1046 | 445 | $C_{22}H_{24}Cl_3N_3O_2$ | 468 | 17.9 | 76 |
| 1047 | 446 | $C_{23}H_{28}ClN_3O_2$ | 414 | 14.6 | 71 |
| 1048 | 447 | $C_{27}H_{30}ClN_3O_2$ | 464 | 17.0 | 73 |
| 1049 | 448 | $C_{23}H_{27}ClN_4O_4$ | 459 | 19.5 | 85 |
| 1050 | 449 | $C_{25}H_{30}ClN_3O_4$ | 472 | 17.1 | 72 |
| 1051 | 450 | $C_{24}H_{27}ClF_3N_3O_2$ | 482 | 19.4 | 81 |
| 1052 | 451 | $C_{24}H_{26}ClF_4N_3O_2$ | 500 | 18.2 | 73 |
| 1053 | 452 | $C_{24}H_{27}ClF_3N_3O_3$ | 498 | 18.8 | 76 |
| 1054 | 453 | $C_{23}H_{27}BrClN_3O_2$ | 492 | 19.4 | 79 |
| 1055 | 454 | $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ | 448 | 16.5 | 74 |
| 1056 | 455 | $C_{23}H_{27}BrClN_3O_2$ | 492 | 19.3 | 78 |
| 1057 | 456 | $C_{23}H_{26}ClF_2N_3O_2$ | 450 | 17.1 | 76 |
| 1058 | 457 | $C_{23}H_{26}Cl_3N_3O_2$ | 482 | 16.9 | 70 |

[参考例 18] 4-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル)ピペリジンの合成

4-(アミノメチル)ピペリジン(7.00 g、61.3 mmol)のアセトニトリル(100 mL)溶液に、 K_2CO_3 (3.02 g)と4-クロロベンジルクロリド(3.52 g、21.8 mmol)を順に加えた。この反応混合物を60°Cで16時間攪拌した後、25°Cに冷却し、濃縮した。残査をジクロロメタン(75 mL)と水(50 mL)の間に分画し、水(50 mL × 2)と食塩水(50 mL × 1)で洗浄した。有機層を乾燥($MgSO_4$)、濃縮後、クロマトグラフィー(SiO₂、4% H_2O-^1PrOH)により精製し、4-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(3.58 g、69%)を得た。

[実施例 1059] 4-[$(N$ -ベンゾイルグリシル)アミノ]メチル-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(化合物番号 458)の合成

4-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(50 mg、0.21 mmol)のジクロロメタン(1 mL)溶液に、馬尿酸(38 mg、0.21 mmol)、EDCI(48 mg、0.24 mmol)、HOBT(31 mg、0.23 mmol)、およびトリエチルアミン(38 μ L、0.27 mmol)を加えた。この反応混合物を25°Cで16時間振とうした後、1 mLのジクロロメタンで希釈し、2M NaOH水溶液(0.75 mL × 2)で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)し、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂、6-8%メタノール/ジクロロメタン)で精製することにより4-[$(N$ -ベンゾイルグリシル)アミノ]メチル-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(化合物番号 458)を得た。これをTFAにて処理し、TFA塩を得た(105 mg、97%)。純度をRPLC/MSにて求めた(85%)。ESI/MS m/e 400 (M^++H , $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$)

25 [実施例 1060-1086]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 1059 の方法に従って合成した。ESI/MS データ、収量、および収率を表 25 にまとめた。

表 25

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|---------------------|------------|---------|--------|
| 1060 | 459 | C23 H28 Cl N3 O2 | 414 | 86* | 78 |
| 1061 | 460 | C23 H28 Cl N3 O2 | 414 | 55 | 定量的 |
| 1062 | 461 | C23 H25 Cl F3 N3 O2 | 468 | 65 | 定量的 |
| 1063 | 462 | C23 H28 Cl N3 O2 | 414 | 61 | 定量的 |
| 1064 | 463 | C23 H28 Cl N3 O2 | 414 | 54 | 定量的 |
| 1065 | 464 | C25 H32 Cl N3 O5 | 490 | 56 | 定量的 |
| 1066 | 465 | C21 H25 Cl N4 O2 | 401 | 38 | 96 |
| 1067 | 466 | C22 H25 Cl N4 O4 | 445 | 15 | 34 |
| 1068 | 557 | C23 H28 Cl N3 O2 | 414 | 58* | 66 |
| 1069 | 558 | C23 H28 Cl N3 O2 | 414 | 55 | 定量的 |
| 1070 | 618 | C25 H32 Cl N3 O2 | 442 | 58 | 定量的 |
| 1071 | 686 | C26 H34 Cl N3 O2 | 456 | 62 | 定量的 |
| 1072 | 749 | C34 H37 Cl N4 O2 | 569 | 7.2* | 18 |
| 1073 | 750 | C24 H30 Cl N3 O3 | 444 | 4.7* | 14 |
| 1074 | 840 | C24 H29 Cl N2 O2 | 413 | 52* | 58 |
| 1075 | 841 | C23 H27 Cl N2 O2 | 399 | 52 | 定量的 |
| 1076 | 842 | C23 H26 Cl2 N2 O2 | 433 | 55 | 定量的 |
| 1077 | 843 | C25 H31 Cl N2 O2 | 427 | 58 | 定量的 |
| 1078 | 844 | C24 H29 Cl N2 O2 | 413 | 56 | 定量的 |
| 1079 | 845 | C24 H29 Cl N2 O4 S | 477 | 62 | 定量的 |
| 1080 | 846 | C29 H31 Cl N2 O3 | 491 | 43 | 88 |
| 1081 | 847 | C24 H28 Cl F N2 O3 | 447 | 54 | 定量的 |
| 1082 | 848 | C25 H31 Cl N2 O2 | 427 | 47 | 定量的 |
| 1083 | 849 | C25 H31 Cl N2 O4 | 459 | 55 | 定量的 |
| 1084 | 850 | C22 H27 Cl N2 O3 S | 435 | 46 | 定量的 |
| 1085 | 873 | C20 H28 Cl N3 O2 | 378 | 44.8 | 定量的 |
| 1086 | 874 | C23 H27 Cl2 N3 O3 | 464 | 51 | 定量的 |

[参考例 19] 1-(4-クロロベンジル)-4-[N-(3,3-ジフェニルプロピル)アミノメチル]ピペリジンの合成

4-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン (120 mg)
 5 を、NaI (2.6当量) の存在下、アセトニトリル中、70°Cで16時間、3,3-ジフェニルプロピルメタンスルホネート (1.0当量) と反応させた。常法処理の後、カラムクロマトグラフィー (SiO₂) で精製することにより、1-(4-クロロベンジル)-4-[N-(3,3-ジフェニルプロピル)アミノメチル]ピ

ペリジン (118 mg、54%) を得た。純度は、RPLC/MSで求めた (98%)。

[参考例 20] 1-(4-クロロベンジル)-4-[N-(2,2-ジフェニルエチル)アミノメチル]ピペリジンの合成

5 4-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン (120 mg) をメタノール中、2,2-ジフェニルアセトアルデヒド (0.66 当量) とポリマー一担持水素ホウ素を用いて 25°C で 16 時間還元的アミノ化反応を行い、次いで常法処理とカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により、1-(4-クロロベンジル)-4-[N-(2,2-ジフェニルエチル)アミノメチル]ピペリジン (70 mg、49%) を得た。純度は、RPLC/MS で求めた (98%)。

[実施例 1087] 4-[N-(N-ベンゾイルグリシル)-N-(2,2-ジフェニルエチル)アミノメチル]-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(化合物番号 524)の合成

15 1-(4-クロロベンジル)-4-[N-(2,2-ジフェニルエチル)アミノメチル]ピペリジン (0.084 mmol) のジクロロメタン溶液に、馬尿酸 (1.1 当量)、HBTU (1.1 当量)、HOBT (1.1 当量) を加えた。この反応混合物を 40°C で 24 時間攪拌した。常法処理と分取 TLC (SiO₂) により、4-[N-(N-ベンゾイルグリシル)-N-(2,2-ジフェニルエチル)アミノメチル]-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン (化合物番号 524) を得た (8.5 mg、17%)。純度を RPLC/MS にて求めた (98%)。ESI/MS m/e 580 (M⁺+H, C₃₆H₃₈C₁N₃O₂)

[実施例 1088-1090]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 1087 の方法に従って合成した。ESI/MS データ、収量、および収率を表 26 にまとめた。

表 26

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|---|------------|---------|--------|
| 1088 | 521 | C ₃₈ H ₃₉ C ₁ F ₃ N ₃ O ₂ | 662 | 5.5 | 10 |
| 1089 | 522 | C ₃₇ H ₃₇ C ₁ F ₃ N ₃ O ₂ | 648 | 8.6 | 16 |
| 1090 | 523 | C ₃₇ H ₄₀ C ₁ N ₃ O ₂ | 594 | 4.8 | 10 |

[参考例 21] 1-(4-クロロベンジル)-4-[(バリルアミノ)メチル]ピペリジンの合成

4-(アミノメチル)-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(1.0 g、4.2 mmol)のジクロロメタン(21 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.7
 5 6 mL、5.44 mmol)、d1-N-(tert-ブトキシカルボニル)バリ
 ン(1.09 g、5.03 mmol)、EDCI(883 mg、4.61 mmol)
)、およびHOBt(623 mg、4.61 mmol)を加えた。この反応混合物
 を25°Cで16時間攪拌した後、ジクロロメタン(20 mL)で希釈し、2 M
 10 NaOH溶液(20 mL×2)と食塩水(20 mL×1)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)
 し、濃縮した。クロマトグラフィー(SiO₂、3%メタノール/ジクロロメタン)
)で精製することにより、1-(4-クロロベンジル)-4-[[(N-Boc-
 バリル)アミノ]メチル]ピペリジン(1.1 g、60%)を淡琥珀色油状物とし
 て得た。ESI/MS m/e 438 (M⁺+H)

1-(4-クロロベンジル)-4-[[(N-Boc-バリル)アミノ]メチル]
 15]ピペリジン(1.1 g、2.51 mmol)を3 M HCl-メタノール溶液(25 mL)
 に溶解し、25°Cで1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、得られた
 塩をBuOH/H₂O=3:1(25 mL)に溶解した。陰イオン(OH⁻)交換
 樹脂を、溶液がやや塩基性となるまで加えた。濾過、濃縮することにより、1-(
 4-クロロベンジル)-4-[(バリルアミノ)メチル]ピペリジン(819 mg
 20 、97%)を得た。この化合物はこれ以上の精製を必要としなかった。ESI/MS
 m/e 338.1 (M⁺+H、C₁₈H₂₈C₁N₃O)

さらに、その他の4-[(アシリルアミノ)メチル]-1-(4-クロロベンジル)
)ピペリジンを、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて参考例21の方法に
 従って合成した。

25 1-(4-クロロベンジル)-4-[(グリシリルアミノ)メチル]ピペリジン:
 0.830 g、67%(2工程)、ESI/MS 269 (M⁺+H)
 1-(4-クロロベンジル)-4-[(セシリルアミノ)メチル]ピペリジン: 0
 .286 g、20%(2工程)、ESI/MS 326 (M⁺+H)
 4-[(アラニルアミノ)メチル]-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン:
 30 1.20 g、65%(2工程)、ESI/MS 310 (M⁺+H)
 1-(4-クロロベンジル)-4-[(プロリルアミノ)メチル]ピペリジン:

1. 48 g、86% (2工程)、ESI/MS 336 ($M^+ + H$)
 1-(4-クロロベンジル)-4-[((グルタミニルアミノ)メチル)ピペリジン: 0.830 g、27% (2工程)、ESI/MS 367 ($M^+ + H$)
 1-(4-クロロベンジル)-4-[((2-メチルアラニル)アミノ)メチル]ピペリジン: 2.24 g、62% (2工程)、ESI/MS 324 ($M^+ + H$)
 1-(4-クロロベンジル)-4-[((O-メチルセリル)アミノ)メチル]ピペリジン: 0.686 g、38% (2工程)、ESI/MS 340 ($M^+ + H$)
 1-(4-クロロベンジル)-4-[((1-アミノシクロプロピルカルボニル)アミノ)メチル]ピペリジン: 2.03 g、82% (2工程)、ESI/MS 322 ($M^+ + H$)
 1-(4-クロロベンジル)-4-[((ロイシルアミノ)メチル]ピペリジン: 1.30 g、58% (2工程)、ESI/MS 352 ($M^+ + H$)
 1-(4-クロロベンジル)-4-[((O-ベンジルセリル)アミノ)メチル]ピペリジン: 1.34 g、56% (2工程)、ESI/MS 416 ($M^+ + H$)
 15 [参考例22] 1-(tert-ブトキシカルボニル)グリシルアミノメチル]ピペリジンの合成
 4-(アミノメチル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン (5.72 g) のジクロロメタン (150 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.51 g)、N-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)グリシン (7.93 g、26.7 mmol)、EDCI (3.80 g)、HOBT (4.33 g) を加えた。この反応混合物を室温で18時間攪拌した後、水 (100 mL × 3) と食塩水 (100 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。0°Cでアセトニトリル/メタノール (150 mL / 1 mL) で再結晶し、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン (5.75 g、44%) を黄白色の結晶として得た。
 [参考例23] 4-[N-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)グリシル]アミノメチル]ピペリジンの合成
 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)グリシル]アミノメチル]ピペリジンピペリジン (3.17 g、6.42 mmol) を、4M HCl のジオキサン溶液に加えた。この溶液を

室温で5時間攪拌後、濃縮し、4-[[N-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(3.85g)を黄白色の固体として得た。この生成物はこれ以上の精製をせずに用いた。

5 [参考例24] 4-[[N-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)グリシル]アミノメチル]-1-(4-メチルチオベンジル)ピペリジンの合成

4-[[N-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(1.00g、2.33mmol)の1%酢酸/DMF(15mL)溶液に、4-メチルチオベンズアルデヒド(1.24g)とNaBH(OAc)₃(2.56g)を加えた。この反応混合物を60℃で1時間攪拌し、室温に冷却し、濃縮した。NaHCO₃飽和水溶液(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。抽出物を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、50%-10%メタノール-ジクロロメタン)により4-[[N-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)グリシル]アミノメチル]-1-(4-メチルチオベンジル)ピペリジン(602mg)を得た。

15 [参考例25] 1-(4-エチルベンジル)-4-[[N-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)グリシル]アミノメチル]ピペリジンの合成

4-[[N-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(1.00g、2.33mmol)の2.5%酢酸/メタノール(80mL)溶液に、4-エチルベンズアルデヒド(1.09g、8.16mmol)とNaBH₃CN(6.59g、10.5mmol)を加えた。この反応混合物を60℃で13時間攪拌した。室温に冷却後、1M NaOH水溶液(50mL)とジクロロメタン(50mL×3)で抽出した。有機層を分離し、水層をジクロロメタン(50mL×3)で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、メタノール/酢酸エチル=2:8)により1-(4-エチルベンジル)-4-[[N-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(740mg、62%)を得た。

30 [参考例26] 4-[(グリシルアミノ)メチル]-1-(4-メチルチオベンジル)ピペリジンの合成

4-[[N-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)グリシル]アミノメチル]

チル] - 1 - (4-メチルチオベンジル) ピペリジン (590 mg) とピペリジン (1 mL) のDMF (4 mL) 溶液を60°Cで2時間攪拌した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、トリエチルアミン/メタノール/ジクロロメタン = 1 : 1 : 9) で精製することにより 4 - [(グリシルアミノ) メチル] - 1 - (4 - 5 メチルチオベンジル) ピペリジン (365 mg) を白色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 1.25(dd, J = 12 Hz, 4.1 Hz, 2H), 1.34(dd, J = 12 Hz, 4.1 Hz, 2H), 1.51(br-s, 2H), 1.66(d, J = 12 Hz, 2H), 1.77(d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.94(t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.48(s, 3H), 2.80(d, J = 12 Hz, 2H), 3.18(t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.35(s, 2H), 3.45(s, 2H), 7.18-7.29(m, 4H), 7.3 10 10 5(br-s, 1H)

さらに、1 - (4-エチルベンジル) - 4 - [(グリシルアミノ) メチル] ピペリジンを、対応する原料および反応剤を用いて参考例26の方法に従って合成した : 333 mg、79%。

[参考例27] 4 - [(グリシルアミノ) メチル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジンの合成

4 - [[N - (9-フルオレニルメチルオキシカルボニル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン (1. 50 g, 3. 49 mmol) 、4-フルオロベンジルブロミド (0. 478 mL, 3. 84 mmol) 、およびトリエチルアミン (1. 47 mL, 10. 5 mmol) のアセトニトリル (200 mL) 溶液を室温で13時間攪拌した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 10%メタノール/ジクロロメタン) により 4 - [[N - (9-フルオレニルメチルオキシカルボニル) グリシル] アミノメチル] ピペリジンとピペリジンを得た。さらに、4 - [[N - (9-フルオレニルメチルオキシカルボニル) グリシル] アミノメチル] ピペリジンとピペリジン (5 mL) のDMF (5 mL) 溶液を室温で17時間攪拌した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、トリエチルアミン/メタノール/ジクロロメタン = 0. 5 : 2 : 8) により精製し、4 - [(グリシルアミノ) メチル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン (453 mg, 46%) を得た。

[参考例28] 4 - [(グリシルアミノ) メチル] - 1 - (4 - N - フェニルカルバモイル) ベンジル] ピペリジンの合成

30 4 - [[N - (9-フルオレニルメチルオキシカルボニル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン (1. 27 g, 2. 96 mmol) 、トリエチルアミン (1. 2

5 mL、8. 88 mmol)、KI (50 mg、0. 30 mmol)、およびアセトニトリル (200 mL) の混合物に、4-(N-フェニルカルバモイル)ベンジルクロリド (800 mg、3. 26 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶液を滴下した。この混合物を室温で19時間攪拌し、さらに60°Cで5時間攪拌した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、5%メタノール/ジクロロメタントリエチルアミン/メタノール/ジクロロメタン=2:2:96) により精製し、4-[(グリシルアミノ)メチル] -1-[4-(N-フェニルカルバモイル)ベンジル]ピペリジン (340 mg、30%)を得た。

[実施例1091] 1-(4-クロロベンジル)-4-[N-(3-シアノベンゾイル)バリル]アミノメチルピペリジン (化合物番号619) の合成

1-(4-クロロベンジル)-4-[(バリルアミノ)メチル]ピペリジン (20 mg、0. 059 mmol) のジクロロメタン (0. 60 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0. 011 mL、0. 077 mmol)、m-シアノ安息香酸 (28 mg、0. 071 mmol)、EDCI (13 mg、0. 065 mmol)、およびHOBT (9 mg、0. 065 mmol) を加えた。この反応混合物を25°Cで16時間攪拌した。得られた溶液をジクロロメタン (0. 75 mL) で希釈し、2M NaOH水溶液 (0. 75 mL × 2) で洗浄し、PTFE膜で濾過することによって乾燥した。濃縮により1-(4-クロロベンジル)-4-[N-(3-シアノベンゾイル)バリル]アミノメチル]ピペリジン (化合物番号619) (24. 2 mg、88%)を得た。これはそれ以上の精製を要しなかった。純度をRPLC/MSにて求めた (85%)。ESI/MS m/e 467 ($M^+ + H$ 、C₂₆H₃₁C₁N₄O₂)

[実施例1092-1543]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例1091の方法に従って合成した。ESI/MSデータ、収量、および収率を表27にまとめた。

表 27

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|---|------------|---------|--------|
| 1092 | 467 | C ₂₂ H ₂₅ BrClN ₃ O ₂ | 478 | 11 | 46 |
| 1093 | 468 | C ₂₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ | 443 | 9 | 41 |

| | | | | | |
|------|-----|----------------------|-----|-----|-----|
| 1094 | 469 | C23 H28 Cl N3 O3 | 430 | 7* | 27 |
| 1095 | 470 | C23 H25 Cl N4 O2 | 425 | 21 | 定量的 |
| 1096 | 471 | C24 H28 Cl N3 O4 | 458 | 7 | 29 |
| 1097 | 472 | C29 H31 N3 O3 | 504 | 5* | 21 |
| 1098 | 473 | C24 H28 Cl N3 O3 | 442 | 16 | 71 |
| 1099 | 474 | C23 H25 Cl F3 N3 O2 | 468 | 14 | 60 |
| 1100 | 475 | C25 H32 Cl N3 O2 | 442 | 5 | 22 |
| 1101 | 476 | C22 H25 Cl N4 O4 | 445 | 4 | 17 |
| 1102 | 477 | C25 H32 Cl N3 O3 | 458 | 10* | 36 |
| 1103 | 478 | C21 H27 Cl N4 O2 | 403 | 9 | 47 |
| 1104 | 479 | C20 H24 Cl N3 O3 | 390 | 17 | 87 |
| 1105 | 480 | C20 H23 Br Cl N3 O3 | 470 | 23 | 定量的 |
| 1106 | 481 | C20 H24 Cl N3 O2 S | 406 | 7 | 33 |
| 1107 | 482 | C21 H26 Cl N3 O2 S | 420 | 9 | 45 |
| 1108 | 483 | C21 H26 Cl N3 O2 S | 420 | 8 | 40 |
| 1109 | 484 | C24 H27 Cl N4 O2 | 439 | 9* | 34 |
| 1110 | 485 | C24 H24 Cl F6 N3 O2 | 536 | 13 | 49 |
| 1111 | 486 | C23 H25 Cl N4 O2 | 425 | 16 | 74 |
| 1112 | 487 | C22 H25 Cl2 N3 O2 | 434 | 5 | 24 |
| 1113 | 488 | C22 H27 Cl N4 O2 | 415 | 7 | 32 |
| 1114 | 489 | C24 H24 Cl F6 N3 O2 | 536 | 21 | 78 |
| 1115 | 490 | C24 H30 Cl N3 O3 | 444 | 8 | 35 |
| 1116 | 491 | C23 H24 Cl F4 N3 O2 | 486 | 19 | 79 |
| 1117 | 492 | C23 H25 Cl F3 N3 O3 | 484 | 18 | 76 |
| 1118 | 493 | C23 H24 Cl2 F3 N3 O2 | 502 | 23 | 92 |
| 1119 | 494 | C23 H24 Cl F4 N3 O2 | 486 | 19 | 79 |
| 1120 | 495 | C23 H24 Cl F4 N3 O2 | 486 | 20 | 83 |
| 1121 | 496 | C23 H24 Cl F4 N3 O2 | 486 | 12 | 48 |
| 1122 | 497 | C25 H32 Cl N3 O3 | 458 | 4 | 16 |
| 1123 | 498 | C23 H26 Cl F3 N4 O2 | 483 | 13 | 52 |
| 1124 | 499 | C24 H31 Cl N4 O2 | 443 | 8 | 36 |
| 1125 | 500 | C23 H28 Cl N3 O3 | 430 | 10 | 48 |
| 1126 | 501 | C22 H24 Br Cl N4 O4 | 523 | 10 | 39 |
| 1127 | 502 | C22 H24 Cl F N4 O4 | 463 | 4 | 17 |
| 1128 | 503 | C22 H24 Cl2 N4 O4 | 479 | 12 | 52 |
| 1129 | 504 | C24 H30 Cl N3 O4 | 460 | 11 | 43 |
| 1130 | 505 | C22 H24 Br Cl N4 O4 | 523 | 2 | 8 |
| 1131 | 506 | C20 H23 Cl N4 O5 | 435 | 2 | 10 |
| 1132 | 507 | C21 H26 Cl N3 O3 | 404 | 9 | 44 |

| | | | | | |
|------|-----|-----------------------|-----|-------|-----|
| 1133 | 508 | C24 H26 Cl N3 O2 S | 456 | 1 | 5 |
| 1134 | 509 | C20 H23 Br Cl N3 O2 S | 484 | 12 | 48 |
| 1135 | 510 | C22 H28 Cl N3 O3 | 418 | 9 | 44 |
| 1136 | 511 | C24 H32 Cl N3 O3 | 446 | 9 | 40 |
| 1137 | 512 | C25 H29 Cl N4 O2 | 453 | 10 | 45 |
| 1138 | 513 | C24 H28 Cl N3 O3 | 442 | 9 | 41 |
| 1139 | 514 | C26 H34 Cl N3 O2 | 456 | 11 | 49 |
| 1140 | 515 | C23 H28 Cl N3 O3 | 430 | 5 | 24 |
| 1141 | 525 | C23 H28 Cl N3 O4 S | 478 | 20 | 85 |
| 1142 | 526 | C20 H24 Cl N3 O3 | 390 | 6 | 31 |
| 1143 | 527 | C20 H24 Cl N3 O2 S | 406 | 8 | 39 |
| 1144 | 528 | C25 H30 Cl F3 N4 O4 | 543 | 28.2 | 95 |
| 1145 | 529 | C20 H23 Cl N4 O4 S | 451 | 9 | 39 |
| 1146 | 530 | C31 H33 Cl N4 O2 | 529 | 5 | 17 |
| 1147 | 531 | C21 H26 Cl N3 O3 S | 436 | 8 | 37 |
| 1148 | 532 | C22 H28 Cl N3 O3 | 418 | 8 | 40 |
| 1149 | 533 | C21 H26 Cl N3 O3 | 404 | 6 | 32 |
| 1150 | 534 | C21 H25 Cl N4 O5 | 449 | 5 | 20 |
| 1151 | 535 | C22 H26 Cl N3 O3 S | 448 | 8 | 37 |
| 1152 | 536 | C23 H31 Cl N4 O2 | 431 | 6 | 28 |
| 1153 | 537 | C25 H34 Cl N3 O3 | 460 | 8 | 34 |
| 1154 | 538 | C27 H30 Cl N3 O3 | 480 | 9 | 36 |
| 1155 | 539 | C22 H25 Cl F3 N3 O3 | 472 | 18 | 75 |
| 1156 | 540 | C25 H29 Cl N4 O2 | 453 | 8 | 36 |
| 1157 | 541 | C22 H26 Cl N5 O4 | 460 | 2.4 | 10 |
| 1158 | 542 | C24 H30 Cl N3 O2 | 428 | 4.6* | 51 |
| 1159 | 543 | C24 H30 Cl N3 O2 | 428 | 20.6* | 71 |
| 1160 | 544 | C22 H25 Cl F N3 O2 | 418 | 15.8* | 56 |
| 1161 | 545 | C22 H24 Cl3 N3 O2 | 468 | 7.3* | 23 |
| 1162 | 546 | C22 H24 Cl3 N3 O2 | 468 | 17.4* | 55 |
| 1163 | 547 | C22 H24 Cl3 N3 O2 | 468 | 14.1* | 44 |
| 1164 | 548 | C22 H24 Cl3 N3 O2 | 468 | 6.8* | 22 |
| 1165 | 549 | C22 H24 Cl2 N4 O4 | 479 | 5.7* | 18 |
| 1166 | 550 | C22 H24 Cl2 N4 O4 | 479 | 18.9* | 58 |
| 1167 | 551 | C24 H30 Cl N3 O2 | 428 | 14.2* | 49 |
| 1168 | 552 | C24 H27 Cl F3 N3 O2 | 482 | 30.6* | 94 |
| 1169 | 553 | C25 H26 Cl F6 N3 O2 | 550 | 38.0* | 定量的 |
| 1170 | 554 | C24 H26 Cl F N4 O2 | 457 | 0.9* | 3 |
| 1171 | 555 | C24 H26 Cl2 N4 O2 | 473 | 11.1* | 35 |

| | | | | | |
|------|-----|-----------------------|-----|-------|----|
| 1172 | 556 | C25 H29 Cl N4 O2 | 453 | 12.5* | 41 |
| 1173 | 559 | C25 H26 Cl F6 N3 O2 | 550 | 15 | 72 |
| 1174 | 560 | C24 H27 Cl N4 O2 | 439 | 12 | 68 |
| 1175 | 561 | C23 H27 Br Cl N3 O2 | 494 | 14 | 73 |
| 1176 | 562 | C23 H27 Cl2 N3 O2 | 448 | 13 | 75 |
| 1177 | 563 | C25 H26 Cl F6 N3 O2 | 550 | 14 | 66 |
| 1178 | 564 | C25 H32 Cl N3 O3 | 458 | 5 | 28 |
| 1179 | 565 | C24 H26 Cl F4 N3 O2 | 500 | 12 | 61 |
| 1180 | 566 | C24 H27 Cl F3 N3 O3 | 498 | 12 | 62 |
| 1181 | 567 | C24 H26 Cl2 F3 N3 O2 | 516 | 12 | 61 |
| 1182 | 568 | C24 H26 Cl F4 N3 O2 | 500 | 15 | 77 |
| 1183 | 569 | C24 H26 Cl F4 N3 O2 | 500 | 11 | 59 |
| 1184 | 570 | C24 H26 Cl F4 N3 O2 | 500 | 16 | 84 |
| 1185 | 571 | C26 H34 Cl N3 O3 | 472 | 14 | 77 |
| 1186 | 572 | C24 H28 Cl F3 N4 O2 | 497 | 11 | 55 |
| 1187 | 573 | C21 H25 Br Cl N3 O2 S | 500 | 12 | 64 |
| 1188 | 574 | C21 H25 Br Cl N3 O2 S | 500 | 15 | 75 |
| 1189 | 575 | C25 H34 Cl N3 O3 | 460 | 16 | 87 |
| 1190 | 576 | C22 H28 Cl N3 O2 S2 | 466 | 13 | 71 |
| 1191 | 577 | C22 H28 Cl N3 O3 | 418 | 12 | 72 |
| 1192 | 578 | C25 H28 Cl N3 O2 S | 470 | 15 | 81 |
| 1193 | 579 | C25 H29 Cl N4 O2 | 453 | 17 | 94 |
| 1194 | 580 | C22 H28 Cl N3 O2 S | 434 | 15 | 91 |
| 1195 | 581 | C21 H26 Cl N3 O2 S | 420 | 13 | 80 |
| 1196 | 582 | C22 H28 Cl N3 O2 S | 434 | 10 | 59 |
| 1197 | 583 | C26 H31 Cl N4 O2 | 467 | 6 | 31 |
| 1198 | 584 | C30 H32 Cl N3 O3 | 518 | 18 | 92 |
| 1199 | 585 | C24 H27 Cl N4 O2 | 439 | 14 | 85 |
| 1200 | 586 | C23 H27 Cl2 N3 O2 | 448 | 17 | 97 |
| 1201 | 587 | C24 H27 Cl F3 N3 O2 | 482 | 17 | 91 |
| 1202 | 588 | C23 H29 Cl N4 O2 | 429 | 5 | 29 |
| 1203 | 589 | C27 H36 Cl N3 O2 | 470 | 4 | 24 |
| 1204 | 590 | C26 H34 Cl N3 O2 | 456 | 6 | 36 |
| 1205 | 591 | C25 H33 Cl N4 O2 | 457 | 7 | 38 |
| 1206 | 592 | C24 H30 Cl N3 O3 | 444 | 4 | 20 |
| 1207 | 593 | C24 H30 Cl N3 O3 | 444 | 2 | 14 |
| 1208 | 594 | C23 H28 Cl N3 O3 | 430 | 4 | 25 |
| 1209 | 595 | C25 H30 Cl N3 O4 | 472 | 7 | 38 |
| 1210 | 596 | C25 H30 Cl N3 O3 | 456 | 7 | 40 |

| | | | | | |
|------|-----|----------------------|-----|-----|-----|
| 1211 | 597 | C25 H30 C1 N3 O3 | 456 | 15 | 85 |
| 1212 | 598 | C21 H26 C1 N3 O3 | 404 | 15 | 94 |
| 1213 | 599 | C22 H29 C1 N4 O2 | 417 | 5 | 30 |
| 1214 | 600 | C21 H25 Br C1 N3 O3 | 484 | 6 | 34 |
| 1215 | 601 | C24 H30 C1 N3 O3 | 444 | 5 | 28 |
| 1216 | 602 | C25 H33 C1 N4 O2 | 457 | 5 | 28 |
| 1217 | 603 | C23 H29 C1 N4 O2 | 429 | 4 | 22 |
| 1218 | 604 | C21 H27 C1 N4 O2 | 403 | 9 | 58 |
| 1219 | 605 | C21 H26 C1 N3 O3 | 404 | 17 | 87 |
| 1220 | 606 | C21 H26 C1 N3 O2 S | 420 | 15 | 74 |
| 1221 | 607 | C22 H28 C1 N3 O3 S | 450 | 31 | 定量的 |
| 1222 | 608 | C23 H30 C1 N3 O3 | 432 | 17 | 80 |
| 1223 | 609 | C22 H28 C1 N3 O3 | 418 | 18 | 89 |
| 1224 | 610 | C23 H28 C1 N3 O3 S | 462 | 20 | 86 |
| 1225 | 611 | C26 H36 C1 N3 O3 | 474 | 21 | 90 |
| 1226 | 612 | C28 H32 C1 N3 O3 | 494 | 20 | 84 |
| 1227 | 613 | C23 H27 C1 F3 N3 O3 | 486 | 19 | 81 |
| 1228 | 614 | C24 H33 C1 N4 O2 | 445 | 23 | 定量的 |
| 1229 | 615 | C25 H29 C1 N4 O2 | 453 | 4 | 20 |
| 1230 | 616 | C32 H35 C1 N4 O2 | 543 | 11 | 40 |
| 1231 | 617 | C25 H27 C1 F3 N3 O2 | 482 | 6.7 | 37 |
| 1232 | 620 | C25 H31 Br C1 N3 O2 | 520 | 15 | 49 |
| 1233 | 621 | C25 H31 C12 N3 O2 | 476 | 18 | 64 |
| 1234 | 622 | C27 H37 C1 N4 O2 | 485 | 14 | 50 |
| 1235 | 623 | C26 H34 C1 N3 O3 | 472 | 19 | 69 |
| 1236 | 624 | C25 H31 C1 N4 O4 | 487 | 21 | 73 |
| 1237 | 625 | C25 H33 C1 N4 O2 | 457 | 19 | 69 |
| 1238 | 626 | C27 H30 C1 F6 N3 O2 | 578 | 8 | 25 |
| 1239 | 627 | C27 H36 C1 N3 O3 | 486 | 16 | 55 |
| 1240 | 628 | C27 H34 C1 N3 O4 | 500 | 24 | 80 |
| 1241 | 629 | C26 H30 C1 F4 N3 O2 | 528 | 18 | 56 |
| 1242 | 630 | C26 H31 C1 F3 N3 O3 | 526 | 21 | 68 |
| 1243 | 631 | C26 H30 C12 F3 N3 O2 | 544 | 15 | 48 |
| 1244 | 632 | C26 H30 C1 F4 N3 O2 | 528 | 13 | 41 |
| 1245 | 633 | C26 H30 C1 F4 N3 O2 | 528 | 20 | 63 |
| 1246 | 634 | C26 H30 C1 F4 N3 O2 | 528 | 19 | 62 |
| 1247 | 635 | C28 H38 C1 N3 O3 | 500 | 11 | 36 |
| 1248 | 636 | C26 H34 C1 N3 O2 | 456 | 21 | 89 |
| 1249 | 637 | C26 H31 C1 F3 N3 O2 | 510 | 20 | 95 |

| | | | | | |
|------|-----|---------------------|-----|------|----|
| 1250 | 638 | C26 H31 C1 N4 O2 | 467 | 15 | 54 |
| 1251 | 639 | C27 H37 C1 N4 O2 | 485 | 19 | 66 |
| 1252 | 640 | C26 H34 C1 N3 O3 | 472 | 16 | 56 |
| 1253 | 641 | C27 H34 C1 N3 O4 | 500 | 18 | 59 |
| 1254 | 642 | C32 H36 C1 N3 O3 | 546 | 24 | 73 |
| 1255 | 643 | C26 H31 C1 F3 N3 O2 | 510 | 16 | 54 |
| 1256 | 644 | C29 H40 C1 N3 O2 | 498 | 18 | 61 |
| 1257 | 645 | C25 H33 C1 N4 O2 | 457 | 22 | 78 |
| 1258 | 646 | C26 H34 C1 N3 O3 | 472 | 13 | 47 |
| 1259 | 647 | C27 H34 C1 N3 O3 | 500 | 13 | 46 |
| 1260 | 648 | C28 H38 C1 N3 O2 | 484 | 17 | 60 |
| 1261 | 649 | C28 H38 C1 N3 O3 | 500 | 12.5 | 42 |
| 1262 | 650 | C32 H36 C1 N3 O3 | 546 | 1* | 2 |
| 1263 | 651 | C28 H35 C1 N4 O2 | 495 | 4* | 12 |
| 1264 | 652 | C25 H31 C1 N4 O4 | 487 | 5* | 14 |
| 1265 | 653 | C30 H42 C1 N3 O3 | 528 | 1* | 3 |
| 1266 | 654 | C27 H34 C1 N3 O3 | 484 | 7* | 21 |
| 1267 | 655 | C26 H32 C1 F3 N4 O2 | 525 | 6* | 16 |
| 1268 | 656 | C23 H30 C1 N3 O3 | 432 | 6* | 18 |
| 1269 | 657 | C23 H30 C1 N3 O2 S | 448 | 4* | 13 |
| 1270 | 658 | C27 H33 C1 N4 O2 | 48 | 1* | 4 |
| 1271 | 659 | C23 H29 C1 N4 O4 S | 493 | 4* | 10 |
| 1272 | 660 | C34 H39 C1 N4 O2 | 571 | 3* | 7 |
| 1273 | 661 | C24 H32 C1 N3 O3 S | 478 | 3* | 7 |
| 1274 | 662 | C25 H34 C1 N3 O3 | 460 | 2* | 6 |
| 1275 | 663 | C24 H32 C1 N3 O3 | 446 | 2* | 5 |
| 1276 | 664 | C24 H31 C1 N4 O5 | 491 | 2* | 5 |
| 1277 | 665 | C25 H32 C1 N3 O3 S | 490 | 1* | 3 |
| 1278 | 666 | C26 H37 C1 N4 O2 | 473 | 3* | 7 |
| 1279 | 667 | C30 H36 C1 N3 O3 | 522 | 3* | 7 |
| 1280 | 668 | C25 H31 C1 F3 N3 O3 | 514 | 2* | 6 |
| 1281 | 669 | C24 H33 C1 N4 O2 | 445 | 15* | 45 |
| 1282 | 670 | C23 H29 Br C1 N3 O3 | 510 | 3* | 7 |
| 1283 | 671 | C23 H29 C1 N4 O5 | 477 | 2* | 5 |
| 1284 | 672 | C23 H31 C1 N4 O2 | 431 | 2* | 7 |
| 1285 | 673 | C23 H30 C1 N3 O2 S | 448 | 2* | 6 |
| 1286 | 674 | C24 H32 C1 N3 O2 S | 462 | 3* | 9 |
| 1287 | 675 | C24 H32 C1 N3 O2 S | 462 | 1* | 4 |
| 1288 | 676 | C27 H33 C1 N4 O2 | 482 | 2* | 6 |

| | | | | | |
|------|-----|-----------------------|-----|----|-----|
| 1289 | 677 | C28 H35 Cl N4 O2 | 495 | 2* | 6 |
| 1290 | 678 | C24 H32 Cl N3 O3 | 446 | 3* | 9 |
| 1291 | 679 | C27 H32 Cl N3 O2 S | 498 | 1* | 3 |
| 1292 | 680 | C23 H29 Br Cl N3 O2 S | 526 | 2* | 6 |
| 1293 | 681 | C25 H34 Cl N3 O3 | 460 | 2* | 5 |
| 1294 | 682 | C27 H38 Cl N3 O3 | 488 | 2* | 4 |
| 1295 | 683 | C24 H32 Cl N3 O2 S2 | 494 | 1* | 4 |
| 1296 | 684 | C26 H36 Cl N3 O4 S2 | 554 | 2* | 5 |
| 1297 | 685 | C24 H32 Cl N3 O4 S2 | 526 | 3* | 7 |
| 1298 | 687 | C25 H30 Cl N3 O2 | 440 | 24 | 定量的 |
| 1299 | 688 | C27 H28 Cl F6 N3 O2 | 576 | 28 | 98 |
| 1300 | 689 | C26 H29 Cl N4 O2 | 465 | 23 | 99 |
| 1301 | 690 | C25 H29 Br Cl N3 O2 | 518 | 26 | 99 |
| 1302 | 691 | C27 H35 Cl N4 O2 | 483 | 24 | 97 |
| 1303 | 692 | C26 H32 Cl N3 O3 | 470 | 24 | 定量的 |
| 1304 | 693 | C27 H28 Cl F6 N3 O2 | 576 | 16 | 55 |
| 1305 | 694 | C27 H34 Cl N3 O3 | 484 | 25 | 定量的 |
| 1306 | 695 | C27 H32 Cl N3 O4 | 498 | 12 | 47 |
| 1307 | 696 | C26 H29 Cl F3 N3 O3 | 524 | 25 | 95 |
| 1308 | 697 | C26 H29 Cl N4 O2 | 465 | 15 | 64 |
| 1309 | 698 | C27 H35 Cl N4 O2 | 483 | 24 | 定量的 |
| 1310 | 699 | C26 H32 Cl N3 O3 | 470 | 26 | 定量的 |
| 1311 | 700 | C27 H32 Cl N3 O4 | 498 | 15 | 62 |
| 1312 | 701 | C27 H32 Cl N3 O3 | 482 | 11 | 44 |
| 1313 | 702 | C26 H29 Cl F3 N3 O2 | 508 | 23 | 94 |
| 1314 | 703 | C28 H36 Cl N3 O2 | 482 | 26 | 定量的 |
| 1315 | 704 | C25 H29 Cl N4 O4 | 485 | 11 | 43 |
| 1316 | 705 | C24 H30 Cl N3 O2 S | 460 | 25 | 定量的 |
| 1317 | 706 | C24 H30 Cl N3 O2 S | 460 | 25 | 定量的 |
| 1318 | 707 | C26 H29 Cl F3 N3 O2 | 508 | 15 | 55 |
| 1319 | 708 | C23 H27 Br Cl N3 O2 S | 526 | 25 | 92 |
| 1320 | 709 | C24 H30 Cl N3 O2 S2 | 492 | 26 | 定量的 |
| 1321 | 710 | C23 H27 Br Cl N3 O2 S | 526 | 25 | 94 |
| 1322 | 711 | C25 H32 Cl N3 O3 | 458 | 26 | 定量的 |
| 1323 | 712 | C27 H30 Cl N3 O2 S | 496 | 26 | 定量的 |
| 1324 | 713 | C24 H30 Cl N3 O3 | 444 | 26 | 定量的 |
| 1325 | 714 | C28 H33 Cl N4 O2 | 493 | 12 | 50 |
| 1326 | 715 | C23 H28 Cl N3 O2 S | 446 | 24 | 定量的 |
| 1327 | 716 | C27 H31 Cl N4 O2 | 479 | 32 | 定量的 |

3 1 1

| | | | | | |
|------|-----|---------------------|-----|----|-----|
| 1328 | 717 | C23 H27 Cl N4 O5 | 475 | 23 | 95 |
| 1329 | 718 | C23 H29 Cl N4 O2 | 429 | 24 | 定量的 |
| 1330 | 719 | C23 H28 Cl N3 O3 | 430 | 24 | 定量的 |
| 1331 | 720 | C23 H27 Br Cl N3 O3 | 510 | 24 | 95 |
| 1332 | 721 | C24 H31 Cl N4 O2 | 443 | 22 | 98 |
| 1333 | 722 | C26 H32 Cl N3 O3 | 470 | 9 | 37 |
| 1334 | 723 | C25 H31 Cl N4 O2 | 455 | 10 | 44 |
| 1335 | 724 | C29 H38 Cl N3 O2 | 496 | 28 | 定量的 |
| 1336 | 725 | C32 H34 Cl N3 O3 | 544 | 26 | 95 |
| 1337 | 726 | C27 H33 Cl N4 O3 | 497 | 3 | 11 |
| 1338 | 727 | C25 H29 Cl2 N3 O2 | 474 | 25 | 定量的 |
| 1339 | 728 | C25 H31 Cl N4 O2 | 455 | 21 | 92 |
| 1340 | 729 | C25 H29 Cl N4 O4 | 485 | 26 | 定量的 |
| 1341 | 730 | C25 H29 Cl2 N3 O2 | 474 | 21 | 90 |
| 1342 | 731 | C27 H32 Cl N3 O3 | 482 | 10 | 41 |
| 1343 | 732 | C26 H28 Cl F4 N3 O2 | 526 | 27 | 定量的 |
| 1344 | 733 | C28 H36 Cl N3 O3 | 498 | 22 | 89 |
| 1345 | 734 | C26 H28 Cl F4 N3 O2 | 526 | 25 | 94 |
| 1346 | 735 | C26 H28 Cl F4 N3 O2 | 526 | 23 | 87 |
| 1347 | 736 | C26 H30 Cl F3 N4 O2 | 523 | 24 | 78 |
| 1348 | 737 | C26 H28 Cl F4 N3 O2 | 526 | 21 | 66 |
| 1349 | 738 | C25 H32 Cl N3 O3 | 458 | 23 | 84 |
| 1350 | 739 | C27 H31 Cl N4 O2 | 479 | 19 | 66 |
| 1351 | 740 | C24 H31 Cl N4 O5 | 489 | 23 | 77 |
| 1352 | 741 | C23 H27 Cl N4 O4 S | 491 | 26 | 88 |
| 1353 | 742 | C24 H30 Cl N3 O3 S | 476 | 23 | 82 |
| 1354 | 743 | C23 H28 Cl N3 O3 | 430 | 21 | 81 |
| 1355 | 744 | C26 H32 Cl N3 O2 | 454 | 25 | 91 |
| 1356 | 745 | C27 H36 Cl N3 O3 | 486 | 23 | 80 |
| 1357 | 746 | C26 H35 Cl N4 O2 | 471 | 27 | 96 |
| 1358 | 747 | C25 H29 Cl F3 N3 O3 | 512 | 23 | 74 |
| 1359 | 748 | C23 H28 Cl N3 O2 S | 446 | 22 | 82 |
| 1360 | 751 | C24 H30 Cl N3 O3 | 444 | 3 | 11 |
| 1361 | 752 | C25 H26 Cl F6 N3 O3 | 566 | 7 | 20 |
| 1362 | 753 | C24 H27 Cl N4 O3 | 455 | 6 | 22 |
| 1363 | 754 | C23 H27 Cl2 N3 O3 | 464 | 8 | 29 |
| 1364 | 755 | C24 H30 Cl N3 O4 | 460 | 6 | 22 |
| 1365 | 756 | C23 H27 Cl N4 O5 | 475 | 5 | 18 |
| 1366 | 757 | C25 H32 Cl N3 O4 | 474 | 5 | 18 |

| | | | | | |
|------|-----|---------------------|-----|----|----|
| 1367 | 758 | C25 H30 C1 N3 O5 | 488 | 5 | 18 |
| 1368 | 759 | C24 H27 C1 F3 N3 O4 | 514 | 6 | 20 |
| 1369 | 760 | C24 H26 C1 F4 N3 O3 | 516 | 6 | 18 |
| 1370 | 761 | C24 H26 C1 F4 N3 O3 | 516 | 3 | 10 |
| 1371 | 762 | C24 H27 C1 F3 N3 O3 | 498 | 2 | 95 |
| 1372 | 763 | C23 H28 C1 N3 O3 | 430 | 4 | 95 |
| 1373 | 764 | C24 H30 C1 N3 O2 | 428 | 9 | 42 |
| 1374 | 765 | C25 H32 C1 N3 O2 | 442 | 10 | 47 |
| 1375 | 766 | C25 H29 C1 F3 N3 O2 | 496 | 10 | 42 |
| 1376 | 767 | C25 H32 C1 N3 O4 S | 506 | 8 | 32 |
| 1377 | 768 | C24 H29 Br C1 N3 O2 | 506 | 9 | 35 |
| 1378 | 769 | C25 H29 C1 F3 N3 O3 | 512 | 6 | 22 |
| 1379 | 770 | C25 H28 C1 F4 N3 O2 | 514 | 3 | 10 |
| 1380 | 771 | C25 H28 C1 F4 N3 O2 | 514 | 10 | 37 |
| 1381 | 772 | C25 H29 C1 F3 N3 O2 | 496 | 8 | 33 |
| 1382 | 773 | C26 H36 C1 N3 O3 | 474 | 10 | 41 |
| 1383 | 774 | C23 H30 C1 N3 O2 S2 | 480 | 12 | 50 |
| 1384 | 775 | C27 H38 C1 N3 O3 | 488 | 14 | 57 |
| 1385 | 776 | C29 H34 C1 N3 O3 | 508 | 12 | 49 |
| 1386 | 777 | C24 H29 C1 F3 N3 O3 | 500 | 22 | 87 |
| 1387 | 778 | C24 H28 C12 N4 O4 | 507 | 6 | 22 |
| 1388 | 779 | C24 H29 C12 N3 O2 | 462 | 10 | 46 |
| 1389 | 780 | C24 H29 C1 N4 O4 | 473 | 15 | 65 |
| 1390 | 781 | C26 H31 C1 N4 O2 | 467 | 7* | 20 |
| 1391 | 782 | C25 H32 C1 N3 O3 | 458 | 8* | 23 |
| 1392 | 783 | C26 H34 C1 N3 O3 | 472 | 7* | 19 |
| 1393 | 784 | C26 H31 C1 F3 N3 O2 | 510 | 7* | 17 |
| 1394 | 785 | C26 H34 C1 N3 O4 | 488 | 6* | 17 |
| 1395 | 786 | C24 H28 C1 N3 O2 | 426 | 22 | 9 |
| 1396 | 787 | C25 H30 C1 N3 O2 | 440 | 21 | 94 |
| 1397 | 788 | C25 H27 C1 F3 N3 O2 | 494 | 4* | 14 |
| 1398 | 789 | C25 H30 C1 N3 O4 S | 504 | 9 | 35 |
| 1399 | 790 | C24 H27 C12 N3 O2 | 460 | 5* | 16 |
| 1400 | 791 | C24 H27 C1 N4 O4 | 471 | 3* | 10 |
| 1401 | 792 | C25 H27 C1 F3 N3 O3 | 510 | 5* | 16 |
| 1402 | 793 | C25 H26 C1 F4 N3 O2 | 511 | 5* | 16 |
| 1403 | 794 | C25 H26 C1 F4 N3 O2 | 512 | 5* | 16 |
| 1404 | 795 | C25 H27 C1 F3 N3 O2 | 494 | 6* | 21 |
| 1405 | 796 | C23 H28 C1 N3 O2 S2 | 478 | 4* | 14 |

| | | | | | |
|------|-----|---------------------|-----|------|-----|
| 1406 | 797 | C27 H36 Cl N3 O3 | 486 | 7* | 29 |
| 1407 | 798 | C29 H32 Cl N3 O3 | 506 | 3 | 13 |
| 1408 | 799 | C24 H27 Cl F3 N3 O3 | 498 | 3* | 11 |
| 1409 | 800 | C24 H26 Cl2 N4 O4 | 505 | 5* | 15 |
| 1410 | 801 | C26 H29 Cl N4 O2 | 465 | 12 | 41 |
| 1411 | 802 | C25 H30 Cl N3 O3 | 456 | 5* | 15 |
| 1412 | 803 | C26 H32 Cl N3 O3 | 470 | 6* | 16 |
| 1413 | 804 | C26 H29 Cl F3 N3 O2 | 508 | 8* | 20 |
| 1414 | 805 | C26 H32 Cl N3 O4 | 486 | 6* | 15 |
| 1415 | 806 | C24 H27 Br Cl N3 O2 | 506 | 5* | 14 |
| 1416 | 807 | C27 H32 Cl N5 O3 | 510 | 29.7 | 定量的 |
| 1417 | 808 | C26 H33 Cl N4 O3 | 485 | 29.9 | 定量的 |
| 1418 | 809 | C25 H30 Cl2 N4 O3 | 505 | 30.2 | 定量的 |
| 1419 | 810 | C30 H35 Cl N4 O4 | 551 | 31.0 | 定量的 |
| 1420 | 811 | C25 H29 Cl2 N5 O5 | 550 | 30.4 | 定量的 |
| 1421 | 812 | C24 H31 Cl N4 O3 S2 | 523 | 25.0 | 88 |
| 1422 | 813 | C26 H30 Cl F3 N4 O3 | 539 | 20.5 | 70 |
| 1423 | 814 | C26 H30 Cl F3 N4 O4 | 555 | 22.7 | 75 |
| 1424 | 815 | C26 H29 Cl F4 N4 O3 | 557 | 25.8 | 85 |
| 1425 | 816 | C26 H30 Cl F3 N4 O3 | 539 | 25.3 | 86 |
| 1426 | 817 | C26 H29 Cl F4 N4 O3 | 557 | 26.8 | 88 |
| 1427 | 818 | C25 H30 Br Cl N4 O3 | 551 | 27.1 | 90 |
| 1428 | 819 | C27 H29 Cl F6 N4 O3 | 607 | 13.9 | 42 |
| 1429 | 820 | C25 H30 Cl N5 O5 | 516 | 14.1 | 51 |
| 1430 | 821 | C24 H28 Cl2 N4 O5 | 523 | 40 | 86 |
| 1431 | 822 | C23 H30 Cl N3 O3 S2 | 496 | 41 | 93 |
| 1432 | 823 | C26 H31 Cl N4 O3 | 483 | 43 | 定量的 |
| 1433 | 824 | C27 H38 Cl N3 O4 | 503 | 37 | 83 |
| 1434 | 825 | C29 H34 Cl N3 O4 | 524 | 28 | 61 |
| 1435 | 826 | C24 H29 Cl F3 N3 O4 | 516 | 40 | 87 |
| 1436 | 827 | C26 H31 Cl N4 O3 | 483 | 31 | 72 |
| 1437 | 828 | C25 H29 Cl F3 N3 O4 | 528 | 40 | 86 |
| 1438 | 829 | C25 H28 Cl F4 N3 O3 | 530 | 45 | 97 |
| 1439 | 830 | C25 H28 Cl F4 N3 O3 | 530 | 35 | 74 |
| 1440 | 831 | C24 H29 Br Cl N3 O3 | 523 | 45 | 98 |
| 1441 | 832 | C24 H29 Cl2 N3 O3 | 478 | 38 | 91 |
| 1442 | 833 | C24 H29 Cl N4 O5 | 488 | 38 | 87 |
| 1443 | 834 | C25 H29 Cl F3 N3 O3 | 512 | 42 | 93 |
| 1444 | 835 | C24 H30 Cl N3 O3 | 444 | 43 | 定量的 |

| | | | | | |
|------|------|---------------------|-----|-------|----|
| 1445 | 836 | C25 H32 C1 N3 O3 | 458 | 37 | 91 |
| 1446 | 837 | C25 H29 C1 F3 N3 O3 | 512 | 41 | 91 |
| 1447 | 838 | C26 H34 C1 N3 O4 | 488 | 34 | 78 |
| 1448 | 839 | C27 H36 C1 N3 O6 | 534 | 37 | 71 |
| 1449 | 942 | C27 H30 C1 F6 N3 O2 | 578 | 17 | 48 |
| 1450 | 997 | C26 H34 C1 N3 O2 | 456 | 7.6* | 23 |
| 1451 | 998 | C27 H33 C1 F3 N3 O2 | 524 | 6 | 15 |
| 1452 | 999 | C27 H36 C1 N3 O2 | 470 | 8 | 24 |
| 1453 | 1000 | C27 H36 C1 N3 O3 | 486 | 9 | 24 |
| 1454 | 1001 | C28 H38 C1 N3 O3 | 500 | 4 | 10 |
| 1455 | 1002 | C27 H33 C1 F3 N3 O3 | 540 | 9 | 23 |
| 1456 | 1003 | C28 H38 C1 N3 O2 | 484 | 7 | 21 |
| 1457 | 1004 | C28 H38 C1 N3 O4 | 516 | 11 | 30 |
| 1458 | 1005 | C29 H40 C1 N3 O5 | 547 | 9 | 23 |
| 1459 | 1006 | C30 H42 C1 N3 O4 | 544 | 8 | 21 |
| 1460 | 1007 | C32 H46 C1 N3 O5 | 589 | 7 | 17 |
| 1461 | 1008 | C25 H31 C1 N4 O3 | 471 | 25 | 79 |
| 1462 | 1009 | C26 H33 C1 N4 O4 | 501 | 35 | 97 |
| 1463 | 1010 | C27 H35 C1 N4 O4 | 515 | 35 | 9 |
| 1464 | 1011 | C27 H35 C1 N4 O3 | 499 | 32 | 54 |
| 1465 | 1012 | C27 H35 C1 N4 O5 | 531 | 27 | 77 |
| 1466 | 1013 | C28 H37 C1 N4 O6 | 561 | 14 | 37 |
| 1467 | 1014 | C29 H39 C1 N4 O5 | 559 | 24 | 66 |
| 1468 | 1015 | C31 H43 C1 N4 O6 | 603 | 25 | 65 |
| 1469 | 1018 | C26 H34 C1 N3 O4 | 488 | 13.0* | 39 |
| 1470 | 1019 | C28 H38 C1 N3 O5 | 532 | 13.4* | 37 |
| 1471 | 1020 | C25 H32 C1 N3 O4 | 474 | 12.7* | 40 |
| 1472 | 1021 | C26 H28 C1 F6 N3 O4 | 596 | 13.8* | 34 |
| 1473 | 1022 | C25 H32 C1 N3 O4 | 474 | 14.2* | 37 |
| 1474 | 1023 | C25 H32 C1 N3 O2 | 442 | 11.5* | 32 |
| 1475 | 1024 | C26 H34 C1 N3 O5 | 504 | 12.0* | 30 |
| 1476 | 1025 | C27 H36 C1 N3 O4 | 502 | 14.7* | 37 |
| 1477 | 1026 | C29 H40 C1 N3 O5 | 546 | 13.5* | 32 |
| 1478 | 1027 | C26 H34 C1 N3 O4 | 488 | 11.9* | 31 |
| 1479 | 1028 | C27 H30 C1 F6 N3 O4 | 610 | 14.6* | 31 |
| 1480 | 1029 | C25 H32 C1 N3 O3 | 458 | 14.0* | 38 |
| 1481 | 1030 | C24 H27 C1 F3 N3 O3 | 498 | 14.0* | 35 |
| 1482 | 1031 | C24 H30 C1 N3 O3 | 444 | 10.4* | 29 |
| 1483 | 1032 | C25 H32 C1 N3 O4 | 474 | 14.9* | 39 |

| | | | | | |
|------|------|---------------------|-----|-------|-----|
| 1484 | 1033 | C25 H32 Cl N3 O2 | 442 | 13.3* | 37 |
| 1485 | 1034 | C26 H34 Cl N3 O5 | 504 | 13.7* | 34 |
| 1486 | 1035 | C27 H36 Cl N3 O4 | 502 | 16.7* | 42 |
| 1487 | 1036 | C29 H40 Cl N3 O5 | 547 | 15.5* | 36 |
| 1488 | 1037 | C26 H34 Cl N3 O4 | 488 | 14.1* | 36 |
| 1489 | 1038 | C27 H30 Cl F6 N3 O4 | 610 | 17.5* | 37 |
| 1490 | 1039 | C25 H32 Cl N3 O3 | 458 | 15.1* | 41 |
| 1491 | 1040 | C24 H27 Cl F3 N3 O3 | 498 | 15.4* | 39 |
| 1492 | 1041 | C24 H30 Cl N3 O3 | 444 | 12.7* | 35 |
| 1493 | 1042 | C22 H26 Br Cl N4 O2 | 495 | 10.4* | 25 |
| 1494 | 1043 | C22 H26 Cl2 N4 O2 | 449 | 11.1* | 29 |
| 1495 | 1044 | C23 H29 Cl N4 O2 | 429 | 5.2* | 14 |
| 1496 | 1045 | C23 H29 Cl N4 O3 | 445 | 12.4* | 33 |
| 1497 | 1046 | C22 H25 Cl3 N4 O2 | 483 | 10.0* | 25 |
| 1498 | 1047 | C24 H31 Cl N4 O2 | 443 | 12.1* | 32 |
| 1499 | 1048 | C25 H33 Cl N4 O5 | 505 | 16.1* | 39 |
| 1500 | 1049 | C23 H28 Br Cl N4 O2 | 507 | 12.0* | 29 |
| 1501 | 1050 | C28 H38 Cl N3 O4 | 516 | 39.2* | 定量的 |
| 1502 | 1051 | C28 H38 Cl N3 O2 | 484 | 34.0* | 定量的 |
| 1503 | 1052 | C29 H40 Cl N3 O5 | 546 | 14.5* | 39 |
| 1504 | 1053 | C30 H42 Cl N3 O4 | 544 | 11.8* | 32 |
| 1505 | 1054 | C32 H46 Cl N3 O5 | 588 | 12.2* | 31 |
| 1506 | 1055 | C29 H40 Cl N3 O4 | 530 | 44.5* | 定量的 |
| 1507 | 1056 | C30 H36 Cl F6 N3 O4 | 652 | 46.0* | 定量的 |
| 1508 | 1057 | C28 H38 Cl N3 O3 | 500 | 11.2* | 32 |
| 1509 | 1058 | C27 H36 Cl N3 O3 | 486 | 35.5* | 定量的 |
| 1510 | 1059 | C27 H33 Cl F3 N3 O3 | 540 | 41.4* | 定量的 |
| 1511 | 1060 | C29 H40 Cl N3 O4 | 530 | 13.6* | 37 |
| 1512 | 1061 | C30 H36 Cl F6 N3 O4 | 652 | 44.2* | 定量的 |
| 1513 | 1062 | C28 H38 Cl N3 O3 | 500 | 39.9* | 定量的 |
| 1514 | 1063 | C27 H36 Cl N3 O3 | 486 | 12.0* | 35 |
| 1515 | 1064 | C27 H33 Cl F3 N3 O3 | 540 | 37.8* | 定量的 |
| 1516 | 1065 | C28 H38 Cl N3 O4 | 516 | 12.3* | 34 |
| 1517 | 1066 | C28 H38 Cl N3 O2 | 484 | 30.7* | 90 |
| 1518 | 1067 | C29 H40 Cl N3 O5 | 546 | 13.8* | 37 |
| 1519 | 1068 | C30 H42 Cl N3 O4 | 544 | 13.1* | 35 |
| 1520 | 1069 | C32 H46 Cl N3 O5 | 589 | 14.1* | 35 |
| 1521 | 1070 | C29 H34 Cl N3 O3 S2 | 572 | 38.3 | 93 |
| 1522 | 1071 | C32 H35 Cl N4 O3 | 559 | 39.6 | 98 |

| | | | | | |
|------|------|---------------------|-----|------|-----|
| 1523 | 1072 | C33 H42 Cl N3 O4 | 580 | 40.9 | 98 |
| 1524 | 1073 | C35 H38 Cl N3 O4 | 600 | 40.5 | 94 |
| 1525 | 1074 | C30 H33 Cl F3 N3 O4 | 592 | 38.7 | 91 |
| 1526 | 1075 | C31 H33 Cl F3 N3 O4 | 604 | 38 | 87 |
| 1527 | 1076 | C30 H33 Cl N4 O5 | 565 | 38.5 | 94 |
| 1528 | 1077 | C31 H33 Cl F3 N3 O3 | 588 | 35.8 | 84 |
| 1529 | 1078 | C30 H34 Cl N3 O3 | 520 | 34.7 | 93 |
| 1530 | 1079 | C31 H36 Cl N3 O3 | 534 | 38.4 | 定量的 |
| 1531 | 1080 | C32 H38 Cl N3 O4 | 564 | 39.3 | 97 |
| 1532 | 1081 | C33 H40 Cl N3 O6 | 610 | 45.5 | 定量的 |
| 1533 | 1082 | C28 H36 Cl N3 O3 | 498 | 4.1* | 10 |
| 1534 | 1083 | C28 H36 Cl N3 O3 | 498 | 6.4* | 16 |
| 1535 | 1125 | C30 H32 Cl2 N4 O5 | 599 | 3.4* | 8 |
| 1536 | 1126 | C30 H32 Br Cl N4 O5 | 644 | 3.4* | 7 |
| 1537 | 1127 | C32 H35 Cl N4 O3 | 559 | 1.6* | 4 |
| 1538 | 1128 | C31 H32 Cl F4 N3 O3 | 606 | 4.3* | 10 |
| 1539 | 1129 | C31 H32 Cl F4 N3 O3 | 606 | 5.9* | 14 |
| 1540 | 1130 | C30 H33 Br Cl N3 O3 | 599 | 5.7* | 13 |
| 1541 | 1131 | C30 H33 Cl2 N3 O3 | 554 | 6.4* | 16 |
| 1542 | 1132 | C31 H33 Cl F3 N3 O3 | 588 | 6.3* | 15 |
| 1543 | 1167 | C27 H34 Cl N3 O3 | 484 | 1.8* | 4 |

*トリフルオロ酢酸塩の収率。

[実施例 1544] 1-(4-クロロベンジル)-4-[N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチルピペリジン(化合物番号 1213)の合成

3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(0. 058 mmol)のジクロロメタン(1 mL)溶液を、1-(4-クロロベンジル)-4-[グリシルアミノ]メチルピペリジン(0. 050 mmol)、クロロホルム(0. 2 mL)、ピペリジノメチルポリスチレン(58 mg)、ジクロロメタン(0. 7 10 5 mL)の混合物に加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した後、メタノール(1. 0 mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応混合物をVarian™ S CXカラムに負荷し、メタノール(1.6 mL)で洗浄した。生成物を、2M NH₃のメタノール(6 mL)溶液を用いて溶出し、濃縮することにより、1-(4-クロロベンジル)-4-[N-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル)

) グリシル] アミノメチル] ピペリジン (化合物番号 1213) (24.0 mg, 90%) を得た。純度を RPLC/MS にて求めた (100%)。ESI/MS m/e 536.2 ($M^+ + H$, $C_{24}H_{24}ClF_6N_3O_2$)

[実施例 1545-1547]

5 本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例 1544 の方法に従って合成した。ESI/MS データ、収量、および収率を表 28 にまとめた。

表 28

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|---------------------------|------------|---------|--------|
| 1545 | 1214 | $C_{23}H_{24}ClF_4N_3O_3$ | 486.2 | 22.2 | 91 |
| 1546 | 1215 | $C_{22}H_{24}Cl_3N_3O_2$ | 467.9 | 20.9 | 89 |
| 1547 | 1216 | $C_{22}H_{24}ClF_2N_3O_2$ | 436.0 | 19.3 | 89 |

10

[実施例 1548] 4-[[N-(3-ブロモ-4-メチルベンゾイル) グリシル] アミノメチル] -1-(4-クロロベンジル] ピペリジン (化合物番号 1113) の合成

15 1-(4-クロロベンジル) -4-[(グリシルアミノ) メチル] ピペリジン (0.050 mmol) のクロロホルム (1.35 mL) および tert-ブタノール (0.15 mL) の溶液に、3-ブロモ-4-メチル安息香酸 (0.060 mmol)、ジイソプロピルカルボジイミド (0.060 mmol)、および HOBt (0.060 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。混合物を Variant™ SCX カラムに負荷し、メタノール/クロロホルム = 1 : 1 (12 mL) およびメタノール (12 mL) で洗浄した。生成物を、2M NH_3 のメタノール (5 mL) 溶液を用いて溶出し、濃縮することにより、4-[[N-(3-ブロモ-4-メチルベンゾイル) グリシル] アミノメチル] -1-(4-クロロベンジル] ピペリジン (化合物番号 1113) を得た (16.1 mg, 65%)。純度を RPLC/MS にて求めた (95%)。ESI/MS m/e 494.

20 25 0 ($C_{23}H_{27}BrClN_3O_2$)

[実施例 1549-1619]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 1

548の方法に従って合成した。必要であれば、分取TLCにより精製して目的物を得た。ESI/MSデータ、収量、および収率を表29にまとめた。

化合物番号1422は化合物番号1418の副生成物として得られた：5.6mg、収率25%；ESI/MS m/e 447.2 ($C_{22}H_{27}ClN_4O_2S$)

表 29

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|-----------------------------|------------|---------|--------|
| 1549 | 1114 | $C_{22}H_{24}BrClFN_3O_2$ | 498.0 | 20.2 | 81 |
| 1550 | 1115 | $C_{22}H_{24}Cl_2FN_3O_2$ | 452.2 | 18.6 | 82 |
| 1551 | 1116 | $C_{23}H_{27}ClIN_3O_2$ | 539.1 | 21.9 | 81 |
| 1552 | 1117 | $C_{23}H_{27}ClN_4O_4$ | 459.2 | 18.7 | 81 |
| 1553 | 1187 | $C_{23}H_{27}BrClN_3O_2$ | 494.0 | 22.1 | 90 |
| 1554 | 1188 | $C_{24}H_{27}ClN_4O_3$ | 455.2 | 17.2 | 76 |
| 1555 | 1189 | $C_{25}H_{29}ClN_4O_3$ | 469.2 | 21.1 | 90 |
| 1556 | 1190 | $C_{22}H_{26}ClFN_4O_2$ | 433.2 | 20.4 | 94 |
| 1557 | 1241 | $C_{23}H_{24}Cl_2F_3N_3O_2$ | 502.0 | 22.5 | 90 |
| 1558 | 1242 | $C_{23}H_{27}ClFN_3O_2$ | 432.2 | 21.2 | 98 |
| 1559 | 1243 | $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ | 448.0 | 21.6 | 96 |
| 1560 | 1244 | $C_{22}H_{26}ClIN_4O_2$ | 541.0 | 26.4 | 98 |
| 1561 | 1245 | $C_{22}H_{25}ClF_2N_4O_2$ | 451.0 | 21.3 | 94 |
| 1562 | 1246 | $C_{21}H_{27}ClN_4O_2$ | 403.2 | 19.4 | 96 |
| 1563 | 1247 | $C_{26}H_{30}ClN_3O_2S$ | 524.0 | 24.7 | 94 |
| 1564 | 1248 | $C_{22}H_{25}ClN_4O_5$ | 461.0 | 20.7 | 90 |
| 1565 | 1282 | $C_{25}H_{26}ClF_3N_4O_3$ | 523.2 | 25.0 | 96 |
| 1566 | 1283 | $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_3$ | 464.2 | 12.2 | 53 |
| 1567 | 1284 | $C_{22}H_{25}BrClN_3O_3$ | 496.0 | 24.1 | 97 |
| 1568 | 1285 | $C_{22}H_{25}Cl_2N_3O_3$ | 450.2 | 21.8 | 97 |
| 1569 | 1342 | $C_{22}H_{24}BrCl_2N_3O_2$ | 514.0 | 27.2 | 定量的 |
| 1570 | 1343 | $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ | 448.0 | 21.4 | 95 |
| 1571 | 1344 | $C_{22}H_{24}Cl_2IN_3O_2$ | 560.0 | 27.0 | 96 |
| 1572 | 1345 | $C_{23}H_{26}ClN_3O_2$ | 430.2 | 23.8 | 定量的 |
| 1573 | 1346 | $C_{22}H_{25}ClIN_3O_3$ | 542.0 | 29.4 | 定量的 |
| 1574 | 1350 | $C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$ | 420.0 | 13.0 | 62 |
| 1575 | 1354 | $C_{24}H_{28}BrClN_4O_3$ | 537.2 | 5.2 | 19 |
| 1576 | 1358 | $C_{23}H_{26}ClN_5O_2$ | 440.2 | 21.8 | 99 |
| 1577 | 1383 | $C_{23}H_{24}Cl_2F_3N_3O_2$ | 502.0 | 20.0 | 80 |
| 1578 | 1384 | $C_{20}H_{23}BrClN_3O_2S$ | 486.0 | 21.0 | 87 |

| | | | | | |
|------|------|--|-------|-------|-----|
| 1579 | 1385 | C ₂₈ H ₃₀ ClN ₃ O ₄ S | 540.2 | 23.8 | 88 |
| 1580 | 1386 | C ₂₈ H ₃₀ ClN ₃ O ₂ | 476.0 | 20.0 | 84 |
| 1581 | 1414 | C ₂₄ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₃ | 491.0 | 0.8 | 3 |
| 1582 | 1418 | C ₂₃ H ₂₆ ClN ₅ O ₂ S | 472.0 | 10.4 | 44 |
| 1583 | 1436 | C ₂₉ H ₃₀ ClN ₃ O ₃ | 504.2 | 26.8 | 定量的 |
| 1584 | 1600 | C ₂₃ H ₂₆ ClF ₃ N ₄ O ₂ | 483.2 | 16.5 | 68 |
| 1585 | 1601 | C ₂₃ H ₂₆ ClF ₃ N ₄ O ₃ | 499.0 | 20.0 | 80 |
| 1586 | 1602 | C ₂₁ H ₂₄ BrClN ₄ O ₂ | 481.0 | 18.1 | 75 |
| 1587 | 1603 | C ₂₁ H ₂₄ C ₁₂ N ₄ O ₂ | 435.0 | 5.5 | 25 |
| 1588 | 1604 | C ₂₇ H ₃₀ ClN ₃ O ₃ | 492.0 | 18.6 | 76 |
| 1589 | 1605 | C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ | 415.2 | 18.1 | 87 |
| 1590 | 1609 | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ S | 500.0 | 18.3 | 73 |
| 1591 | 1659 | C ₂₂ H ₂₆ C ₁₂ N ₄ O ₂ | 449.0 | 366.0 | 83 |
| 1592 | 1664 | C ₂₄ H ₂₉ F ₃ N ₄ O ₂ S | 495.2 | 13.7 | 55 |
| 1593 | 1665 | C ₂₄ H ₂₉ F ₃ N ₄ O ₃ S | 511.2 | 14.9 | 58 |
| 1594 | 1666 | C ₂₃ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₂ S | 463.2 | 12.9 | 56 |
| 1595 | 1667 | C ₂₂ H ₂₇ Br ₂ N ₃ O ₃ | 542 | 26.1 | 96 |
| 1596 | 1668 | C ₂₄ H ₃₀ F ₂ N ₄ O ₂ | 445 | 22.9 | 定量的 |
| 1597 | 1669 | C ₂₄ H ₃₁ FN ₄ O ₂ | 427 | 24.0 | 定量的 |
| 1598 | 1670 | C ₂₄ H ₃₁ IN ₄ O ₂ | 535 | 28.1 | 定量的 |
| 1599 | 1671 | C ₂₅ H ₃₁ F ₃ N ₄ O ₃ | 493 | 26.8 | 定量的 |
| 1600 | 1672 | C ₂₅ H ₃₁ F ₃ N ₄ O ₂ | 478 | 24.7 | 定量的 |
| 1601 | 1673 | C ₂₄ H ₂₉ BrClN ₃ O ₂ | 508 | 24.9 | 98 |
| 1602 | 1674 | C ₂₀ H ₂₂ Br ₂ FN ₃ O ₃ | 532 | 25.6 | 96 |
| 1603 | 1675 | C ₂₂ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂ | 435 | 21.5 | 99 |
| 1604 | 1676 | C ₂₂ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₂ | 417 | 21.4 | 定量的 |
| 1605 | 1677 | C ₂₂ H ₂₆ BrFN ₄ O ₂ | 479 | 23.4 | 98 |
| 1606 | 1678 | C ₂₂ H ₂₆ FI N ₄ O ₂ | 525 | 27.4 | 定量的 |
| 1607 | 1679 | C ₂₂ H ₂₆ ClFN ₄ O ₂ | 433 | 22.4 | 定量的 |
| 1608 | 1680 | C ₂₃ H ₂₆ F ₄ N ₄ O ₃ | 483 | 25.5 | 定量的 |
| 1609 | 1681 | C ₂₃ H ₂₆ F ₄ N ₄ O ₂ | 467 | 23.2 | 99 |
| 1610 | 1682 | C ₂₃ H ₂₆ BrClFN ₃ O | 498 | 24.2 | 98 |
| 1611 | 1683 | C ₂₇ H ₂₈ Br ₂ N ₄ O ₄ | 633 | 31.8 | 定量的 |
| 1612 | 1684 | C ₂₉ H ₃₁ F ₂ N ₅ O ₃ | 536 | 28.3 | 定量的 |
| 1613 | 1685 | C ₂₉ H ₃₂ FN ₅ O ₃ | 518 | 31.1 | 定量的 |
| 1614 | 1686 | C ₂₉ H ₃₂ BrN ₅ O ₃ | 578 | 29.6 | 定量的 |
| 1615 | 1687 | C ₂₉ H ₃₂ I N ₅ O ₃ | 626 | 32.4 | 定量的 |
| 1616 | 1688 | C ₂₉ H ₃₂ ClN ₅ O ₃ | 534 | 28.2 | 定量的 |
| 1617 | 1689 | C ₃₀ H ₃₂ F ₃ N ₅ O ₄ | 584 | 31.7 | 定量的 |

| | | | | | |
|------|------|---------------------|-----|------|-----|
| 1618 | 1690 | C30 H32 F3 N5 O3 | 568 | 30.6 | 定量的 |
| 1619 | 1691 | C29 H30 Br Cl N4 O3 | 599 | 31.4 | 定量的 |

例えば、化合物番号 1245 と 1600 は下記のNMRスペクトラムを示した。

化合物番号 1245 : ^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.97(m, 7H), 2.80-2.86(m, 2H), 3.19(t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.43(s, 2H), 4.02(d, J = 5.3 Hz, 2H), 5.52(br s, 2H), 6.44(d, J = 11.9, 6.6 Hz, 1H), 7.02(br s, 1H), 7.21-7.32(m, 5H)

化合物番号 1600 : ^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.97(m, 9H), 2.82-2.87(m, 2H), 3.21(t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.44(s, 2H), 4.06(d, J = 5.1 Hz, 2H), 5.98(br s, 1H), 6.71(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87(br s, 1H), 7.26(s, 4H), 7.43(dd, J = 5.9 Hz, 1H), 7.64(s, 1H)

[実施例 1620] 1-(4-クロロベンジル)-4-[N-(4-イソプロピルフェニルスルホニル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(化合物番号 869)の合成 .

1 - (4-クロロベンジル) - 4 - [(グリシルアミノ) メチル] ピペリジン (14.8 mg、0.05 mmol) のクロロホルム (2 mL) 溶液に、(ピペリジノメチル) ポリスチレン樹脂 (28 mg、2.8 mmol/g) と 4-イソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (1.5 当量) を加え、25°Cで16時間攪拌した。濾過後、濃縮することにより、1 - (4-クロロベンジル) - 4 - [[N - (4-イソプロピルフェニルスルホニル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン(化合物番号 869) (22.1 mg、92%)を得た。純度を RPLC/MS にて求めた (86%)。ESI/MS m/e 478 (M⁺+H, C₂₄H₃₂N₃O₃S)

[実施例 1621-1627]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 1620 の方法に従って合成した。ESI/MS データ、収量、および収率を表 30 にまとめた。

表 30

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|---|------------|---------|--------|
| 1621 | 865 | C ₂₂ H ₂₈ ClN ₃ O ₃ S | 450 | 16.2 | 72 |

| | | | | | |
|------|-----|-----------------------|-----|------|----|
| 1622 | 866 | C22 H25 Cl F3 N3 O3 S | 504 | 8.8 | 35 |
| 1623 | 867 | C23 H24 Cl F6 N3 O3 S | 572 | 8.0 | 28 |
| 1624 | 868 | C23 H30 Cl N3 O3 S | 464 | 9.6 | 41 |
| 1625 | 870 | C22 H28 Cl N3 O3 S | 450 | 8.8 | 39 |
| 1626 | 871 | C25 H34 Cl N3 O3 S | 492 | 11.1 | 45 |
| 1627 | 872 | C21 H26 Cl N3 O3 S | 436 | 9.6 | 44 |

[実施例 1628] 1-(4-クロロベンジル)-4-[2-(3-(4-ト
リフルオロメチルフェニル)ウレイド)アセチルアミノ]メチル]ピペリジン(化
合物番号 852)の合成

5 1-(4-クロロベンジル)-4-[グリシルアミノ]メチル]ピペリジン(1
14.8 mg、0.05 mmol)のクロロホルム(2 mL)溶液に、(ピペリジ
ノメチル)ポリスチレン樹脂(28 mg、2.8 mmol/g)、3-(トリフル
オロメチル)フェニルイソシアネート(1.3当量)を加え、25°Cで16時間攪
拌した。(アミノメチル)ポリスチレン樹脂を加え、25°Cで16時間攪拌し、残
10 余のイソシアネートを捕捉した。濾過および濃縮により、1-(4-クロロベンジ
ル)-4-[2-(3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド)アセチ
ルアミノ]メチル]ピペリジン(化合物番号 852)(19 mg、78%)を得た
。純度を RPLC/MS にて求めた(92%)。ESI/MS m/e 483 (M⁺+H、C₂₃H₂₆ClF₃N₄O₂)

15 [実施例 1629-1641]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 1
628 の方法に従って合成した。ESI/MS データ、収量、および収率を表 31
にまとめた。

表 31

20

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|---------------------|------------|---------|--------|
| 1629 | 851 | C23 H26 Cl F3 N4 O2 | 483 | 13.2 | 55 |
| 1630 | 853 | C22 H27 Cl N4 O2 | 416 | 8.5* | 32 |
| 1631 | 854 | C23 H29 Cl N4 O2 | 429 | 11.4* | 42 |
| 1632 | 855 | C23 H29 Cl N4 O2 | 429 | 10.1* | 37 |
| 1633 | 856 | C24 H29 Cl N4 O3 | 457 | 10.3* | 36 |
| 1634 | 857 | C23 H29 Cl N4 O3 | 445 | 10.9* | 39 |

| | | | | | |
|------|-----|--------------------|-----|-------|----|
| 1635 | 858 | C23 H29 Cl N4 O3 | 445 | 8.6* | 31 |
| 1636 | 859 | C22 H26 Cl2 N4 O2 | 449 | 11.0* | 39 |
| 1637 | 860 | C23 H26 Cl N5 O2 | 440 | 9.2* | 33 |
| 1638 | 861 | C22 H27 Cl N4 O S | 431 | 13.3 | 62 |
| 1639 | 862 | C23 H29 Cl N4 O S | 445 | 15.3 | 69 |
| 1640 | 863 | C23 H29 Cl N4 O2 S | 461 | 14.7 | 64 |
| 1641 | 864 | C23 H29 Cl N4 O2 S | 461 | 13.1 | 57 |

* トリフルオロ酢酸塩の収率。

[実施例 1642] 1-(4-クロロベンジル)-4-[N-(3-エトキシベンゾイル)-D-フェニルアラニル]アミノメチル]ピペリジン(化合物番号 2091)の合成

1 - (4-クロロベンジル) - 4 - (アミノメチル) ピペリジン (100 mg) のクロロホルム (3 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.090 mL)、N-(tert-ブトキシカルボニル) - D - (フェニルアラニン) (122 mg)、EDCI (89 mg)、およびHOBt (62 mg) を加え、室温で 17 時間攪拌した。この反応混合物を 1M NaOH 水溶液 (2 mL × 2) と食塩水 (2 mL) で洗浄し、有機層を乾燥、濃縮することにより、1 - (4-クロロベンジル) - 4 - [N-(tert-ブトキシカルボニル) - D-フェニルアラニル]アミノメチル]ピペリジンを得た。

得られた 1 - (4-クロロベンジル) - 4 - [N-(tert-ブトキシカルボニル) - D-フェニルアラニル]アミノメチル]ピペリジンをメタノール (5 mL) に溶解し、4M HCl のジオキサン溶液を加えた。この溶液を室温で 19 時間攪拌し濃縮した。

得られた残さと 3-エトキシ安息香酸 (80 mg、0.48 mmol) のクロロホルム溶液 (1 mL) にトリエチルアミン (0.090 mL)、EDCI (90 mg)、およびHOBt (68 mg) を加え、室温で 17 時間攪拌した。この反応混合物を 1M NaOH 水溶液 (1.5 mL × 2) と食塩水 (1.5 mL) で洗浄し、有機層を乾燥、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン / メタノール = 95 : 5) により精製し、1 - (4-クロロベンジル) - 4 - [N-(3-エトキシベンゾイル) - D-フェニルアラニル]アミノメチル]ピペリジン (化合物番号 2091) (183.5 mg、82%)を得た。純度を RPLC

/MSにて求めた(99%)。ESI/MS m/e 534.0 ($M^+ + H$ 、 $C_{31}H_{36}ClN_3O_3$)

[実施例 1643-1657]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 1
5 642 の方法に従って合成した。ESI/MSデータ、収量、および収率を表32
にまとめた。

表 32

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|--------------------------|------------|---------|--------|
| 1643 | 2092 | $C_{33}H_{37}ClN_4O_3$ | 572.8 | 152.9 | 64 |
| 1644 | 2093 | $C_{27}H_{36}ClN_3O_3S$ | 518.0 | 177.4 | 82 |
| 1645 | 2094 | $C_{29}H_{34}ClN_3O_3S$ | 539.9 | 164.4 | 73 |
| 1646 | 2095 | $C_{28}H_{38}ClN_3O_3$ | 500.0 | 139.1 | 66 |
| 1647 | 2096 | $C_{31}H_{42}ClN_3O_3$ | 540.0 | 161.7 | 71 |
| 1648 | 2097 | $C_{27}H_{36}ClN_3O_3$ | 485.8 | 157.8 | 78 |
| 1649 | 2098 | $C_{31}H_{35}Cl_2N_3O_3$ | 567.9 | 172.2 | 72 |
| 1650 | 2099 | $C_{30}H_{34}ClN_3O_3$ | 519.8 | 144.7 | 66 |
| 1651 | 2100 | $C_{32}H_{38}ClN_3O_4$ | 564.0 | 181.5 | 77 |
| 1652 | 2101 | $C_{38}H_{42}ClN_3O_4$ | 639.9 | 192.3 | 72 |
| 1653 | 2103 | $C_{33}H_{40}ClN_3O_4$ | 577.8 | 159.9 | 66 |
| 1654 | 2104 | $C_{28}H_{36}ClN_3O_5$ | 530.1 | 99.7 | 45 |
| 1655 | 2115 | $C_{27}H_{36}ClN_3O_3$ | 486.2 | 122.9 | 60 |
| 1656 | 2116 | $C_{28}H_{38}ClN_3O_3$ | 500.1 | 118.3 | 57 |
| 1657 | 2117 | $C_{28}H_{34}ClN_5O_3$ | 524.1 | 98.3 | 45 |

10 [参考例 29] 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシン]アミノメチル]ピペリジンの合成
N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシン(4.22g、17.0mmol)、EDCI(4.25g、22.1mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水化物(2.99g、22.1mmol)、およびトリエチルアミン(1.72g)を、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(アミノメチル)ピペリジン(4.03g)の乾燥ジクロロメタン(200mL)溶液に加えた。この反応混合物を25℃で20時間攪拌した後、H₂O(100mL)を加え、ジ

クロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。抽出物を合わせて、H₂O (50 mL × 2) と食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Mg SO₄)、濃縮することにより、黄色油状物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、70% 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製し、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチルピペリジンを白色の固体として得た (6, 3.9 g, 85%) : ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.4 (s, 9H), 1.0-1.8 (m, 5H), 2.6-2.8 (m, 2H), 3.15-3.3 (m, 2H), 4.0-4.3 (m, 4H), 6.6-6.7 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H, J = 7.2, 7.2 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.0 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.11 (s, 1H); 純度はRPLC/MSにて求めた (97%)。ESI/MS m/e 444.3 (M⁺+H, C₂₁H₂₈N₃O₄)

[参考例30] 4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチルピペリジンの合成

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチルピペリジン (2, 2.9 g, 5.16 mmol) のメタノール (40 mL) 溶液に、1M HCl-Et₂O (55 mL) を加え、25°Cで15時間攪拌した後、溶媒を減圧下に除去した。2M NaOH 水溶液 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。抽出液を合わせ、食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥 (K₂CO₃) 濃縮することにより、白色の固体を得た。これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、メタノール/ジクロロメタン/トリエチルアミン = 7 : 6 : 1) により精製し、4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチルピペリジンを白色固体として得た (1, 2.7 g, 72%)。純度はRPLC/MSにて求めた (98%)。ESI/MS m/e 344.1 (M⁺+H, C₁₆H₂₀N₃O₂)

[実施例1658] 1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチルピペリジン(化合物番号927)の合成

4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチルピペリジン (19.9 mg, 0.058 mmol) のアセトニトリル (1.0 mL) 溶液と (ピペリジノメチル)ポリスチレン (55 mg, 2.7 mmol 塩基/g レジン) を、3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルプロミド (12.3 mg,

、0.048mmol) のアセトニトリル (1.0mL) 溶液に加え60°Cで2.5時間攪拌した。フェニルイソシアネート (6.9mg、0.048mmol) を冷却した反応混合物に加え、25°Cで1時間攪拌した後、反応混合物をVarian™ SCXカラムに負荷し、メタノール (20mL) で洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール溶液で溶出し、濃縮することにより、1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン (化合物番号927) を黄白色油状物として得た (22.8mg、91%)。純度はRPLC/MSにて求めた (99%)。ESI/MS m/e 518.1 (M⁺+H, C₂₄H₂₅F₆N₃O₃)

10 [実施例1659-1710]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例1658に従って合成した。ESI/MSデータ、収量、および収率を表33にまとめた。

表 33

15

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|--|------------|---------|--------|
| 1659 | 875 | C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ | 434 | 6.3 | 40 |
| 1660 | 876 | C ₂₃ H ₂₅ BrF ₃ N ₃ O ₂ | 512 | 4.3 | 23 |
| 1661 | 877 | C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂ | 459 | 11.3 | 68 |
| 1662 | 878 | C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₄ | 479 | 8.3 | 48 |
| 1663 | 884 | C ₂₅ H ₂₉ F ₃ N ₄ O ₃ | 491 | 10.8 | 61 |
| 1664 | 885 | C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₄ S | 512 | 9.0 | 49 |
| 1665 | 886 | C ₂₃ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂ | 452 | 12.7 | 78 |
| 1666 | 887 | C ₂₄ H ₂₅ F ₆ N ₃ O ₂ | 502 | 13.9 | 77 |
| 1667 | 888 | C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃ | 450 | 11.5 | 71 |
| 1668 | 889 | C ₂₉ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₂ | 510 | 12.4 | 68 |
| 1669 | 890 | C ₂₇ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂ | 484 | 12.0 | 69 |
| 1670 | 891 | C ₂₃ H ₂₄ C ₁₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 502 | 11.4 | 63 |
| 1671 | 892 | C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₃ | 464 | 11.7 | 70 |
| 1672 | 893 | C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₅ O ₅ | 522 | 13.9 | 74 |
| 1673 | 894 | C ₂₆ H ₃₂ F ₃ N ₃ O ₃ | 492 | 11.3 | 64 |
| 1674 | 895 | C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂ | 448 | 4.8 | 30 |
| 1675 | 896 | C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂ | 459 | 17.5 | 定量的 |
| 1676 | 897 | C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₄ | 478 | 9.2 | 57 |

| | | | | | |
|------|------|----------------------|-------|------|-----|
| 1677 | 898 | C24 H26 F3 N3 O4 | 478 | 8.9 | 55 |
| 1678 | 899 | C24 H28 F3 N3 O3 | 464 | 13.7 | 82 |
| 1679 | 900 | C25 H28 F3 N3 O4 | 492 | 18.6 | 定量的 |
| 1680 | 901 | C29 H30 F3 N3 O2 | 510 | 13.7 | 75 |
| 1681 | 902 | C23 H24 F3 N5 O6 | 524 | 12.6 | 67 |
| 1682 | 903 | C25 H30 F3 N3 O4 | 494 | 14.0 | 79 |
| 1683 | 906 | C25 H30 F3 N3 O2 | 462 | 11.2 | 67 |
| 1684 | 907 | C31 H34 F3 N3 O2 | 538 | 19.6 | 75 |
| 1685 | 908 | C30 H31 F3 N4 O3 | 553 | 30.4 | 76 |
| 1686 | 909 | C30 H31 F3 N4 O3 | 553 | 12.6 | 63 |
| 1687 | 910 | C23 H24 Cl2 F3 N3 O2 | 502 | 11.0 | 61 |
| 1688 | 911 | C23 H25 Cl F3 N3 O2 | 468 | 20.2 | 89 |
| 1689 | 912 | C23 H24 Br2 F3 N3 O2 | 590 | 20.2 | 95 |
| 1690 | 913 | C24 H28 F3 N3 O3 | 464 | 12.6 | 76 |
| 1691 | 914 | C30 H32 F3 N3 O3 | 540 | 13.9 | 72 |
| 1692 | 915 | C24 H28 F3 N3 O3 | 464 | 8.3 | 25 |
| 1693 | 916 | C22 H25 F3 N4 O2 | 435 | 2.5 | 8 |
| 1694 | 917 | C22 H25 F3 N4 O2 | 435 | 2.7 | 9 |
| 1695 | 918 | C26 H30 F3 N3 O4 | 506 | 3.9 | 22 |
| 1696 | 919 | C24 H28 F3 N3 O2 | 448 | 15.9 | 99 |
| 1697 | 920 | C24 H25 F6 N3 O3 | 518 | 20.3 | 81 |
| 1698 | 921 | C27 H28 F3 N3 O2 | 484 | 15.5 | 89 |
| 1699 | 922 | C20 H26 F3 N3 O2 | 398 | 7.3 | 51 |
| 1700 | 923 | C29 H29 Cl F3 N3 O2 | 544 | 12.5 | 48 |
| 1701 | 928 | C24 H25 F6 N3 O3 | 518 | 21.4 | 86 |
| 1702 | 929 | C24 H28 F3 N3 O2 S | 480 | 23.7 | 定量的 |
| 1703 | 930 | C24 H28 F3 N3 O2 | 448 | 21.3 | 99 |
| 1704 | 931 | C24 H25 F3 N4 O2 | 459 | 21.4 | 97 |
| 1705 | 932 | C23 H24 Cl F3 N4 O4 | 513 | 15.6 | 63 |
| 1706 | 933 | C24 H28 F3 N3 O2 | 448 | 16.6 | 77 |
| 1707 | 934 | C22 H25 F3 N4 O2 | 435 | 18.0 | 43 |
| 1708 | 935 | C23 H25 F3 N4 O4 | 479 | 15.1 | 65 |
| 1709 | 936 | C23 H25 F3 N4 O4 | 479 | 15.4 | 67 |
| 1710 | 1615 | C24 H25 F6 N3 O2 S | 534.2 | 26.3 | 99 |

[実施例 1711] 1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]-4-[[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン (化合物番号 937) の合成

4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(20.0mg、0.058mmol)のメタノール(1.0mL)溶液とNaBH₃CN(16.5mg)を、4-(ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド(30.4mg、0.204mmol)の5%酢酸溶液(1.0mL)に加え
 5、60°Cで19時間攪拌した。溶媒を留去して固体を得た。アセトニトリル(2.0mL)とフェニルイソシアネート(6.9mg、0.048mmol)を加え、
 25°Cで1時間攪拌した。反応混合物をVarian™ SCXカラムに負荷し、メタノール(20mL)で洗浄した。生成物を2M NH₃-メタノール(6mL)を用いて溶出し、溶出液を濃縮することにより、1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]-4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(化合物番号937)を黄白色油状物として得た(13.5mg、49%)。純度はRPLC/MSにて求めた(87%)。ESI/MS m/e 477.3(M⁺+H, C₂₅H₃₁F₃N₄O₂)

[実施例1712-1729]

15 本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例1711に従って合成した。必要であれば、分取TLC(SiO₂)で精製し、目的物を得た。ESI/MSデータ、収量、および収率を表34にまとめた。

表 34

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|--|------------|---------|--------|
| 1712 | 879 | C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₄ | 478 | 13.0 | 62 |
| 1713 | 880 | C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₄ | 478 | 16.3 | 78 |
| 1714 | 881 | C ₂₃ H ₂₅ BrF ₃ N ₃ O ₂ | 512 | 11.4 | 51 |
| 1715 | 882 | C ₂₉ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₃ | 526 | 13.4 | 58 |
| 1716 | 883 | C ₂₃ H ₂₅ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 468 | 7.9 | 39 |
| 1717 | 904 | C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃ | 450 | 3.3 | 17 |
| 1718 | 905 | C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₄ S | 485 | 27.7 | 98 |
| 1719 | 938 | C ₂₃ H ₂₄ ClF ₄ N ₃ O ₂ | 486 | 8.6 | 30 |
| 1720 | 939 | C ₂₃ H ₂₄ ClF ₃ N ₄ O ₄ | 513 | 11.0 | 37 |
| 1721 | 940 | C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃ | 450 | 5.5 | 21 |
| 1722 | 941 | C ₂₄ H ₂₄ ClF ₆ N ₃ O ₂ | 536 | 11.2 | 36 |
| 1723 | 987 | C ₃₀ H ₃₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 524 | 17.5 | 76 |
| 1724 | 1449 | C ₂₅ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₂ | 462 | 21.6 | 80 |

| | | | | | |
|------|------|------------------|-----|------|----|
| 1725 | 1450 | C26 H32 F3 N3 O2 | 476 | 23.5 | 85 |
| 1726 | 1452 | C27 H35 F3 N4 O2 | 505 | 5.1 | 17 |
| 1727 | 1453 | C26 H32 F3 N3 O3 | 492 | 22.0 | 77 |
| 1728 | 1454 | C25 H30 F3 N3 O3 | 478 | 21.4 | 77 |
| 1729 | 1456 | C25 H28 F3 N3 O4 | 492 | 23.8 | 83 |

[実施例 1730] 1-[3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル]-4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(化合物番号1452)の合成

5 4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(20.0mg、0.058mmol)と3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド(33mg)の5%酢酸/メタノール(1.0mL)溶液を、NaBH₃CN(16.5mg)の5%酢酸/メタノール(1.0mL)溶液に加え、60°Cで15時間攪拌した。反応混合物をVarian™ SCXカラムに負荷し、メタノール(15mL)で洗浄した。生成物を2M NH₃-メタノール(5mL)を用いて溶出し、濃縮することにより、1-[3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル]-4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(化合物番号1452)を得た(25.8mg、92%)。純度はRPLC/MSにて求めた(91%)。ESI/MS m/e 480

10 16 (M++H, C₂₄H₂₈F₃N₃O₄)

15 [実施例 1731-1733]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例1730の方法に従って合成した。必要であれば分取TLCによって目的物を得た。ESI/MSデータ、収量、および収率を表35にまとめた。

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|--|------------|---------|--------|
| 1731 | 1455 | C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₄ | 480 | 24.0 | 86 |
| 1732 | 1647 | C ₂₇ H ₃₄ F ₃ N ₃ O ₂ | 490.2 | 23.6 | 96 |
| 1733 | 1649 | C ₂₆ H ₃₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 476.2 | 23.1 | 97 |

[実施例 1734] 1-(4-ベンジルベンジル)-4-[N-(3-(トリ

フルオロメチル) ベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン (化合物番号
926) の合成

メタンスルホニルクロリド (4. 2 mg、0. 037 mmol) のクロロホルム (1. 0 mL) 溶液および (ピペリジノメチル) ポリスチレン (54 mg、2. 7 mmol 塩基/g 樹脂) を、4-(ベンジル) ベンジルアルコール (8. 7 mg、0. 044 mmol) のクロロホルム (1. 0 mL) 溶液に加え、25°Cで15時間攪拌した。4-[[N-(3-(トリフルオロメチル) ベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン (15. 1 mg、0. 044 mmol) と KI (2 mg) をこの反応混合物に加え、混合液をさらに65°Cで5時間攪拌した。フェニルイソシアネート (5. 2 mg) を冷却した反応混合物に加え、25°Cで1時間攪拌後、反応混合物を Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノール (20 mL) で洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液を用いて溶出、濃縮することにより、1-(4-ベンジルベンジル) -4-[[N-(3-(トリフルオロメチル) ベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン (化合物番号 926) を黄白色油状物として得た (5. 6 mg、29%)。純度は RPLC/MS にて求めた (94%)。ESI/MS m/e 524. 1 ($M^+ + H$, C₃₀H₃₂F₃N₃O₂)

[参考例 31] 4-[[(N-(ベンジルオキシカルボニル) グリシル) アミノ] メチル] -1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンの合成

4-(アミノメチル) -1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン (3. 54 g、16. 5 mmol) のクロロホルム (80 mL) 溶液に、トリエチルアミン (2. 8 mL、20 mmol)、N-(ベンジルオキシカルボニル) グリシン (3. 77 g、18 mmol)、EDCI (3. 45 g、18 mmol)、および HOBT (2. 43 g、18 mmol) を加え、室温で15時間攪拌した後、2M NaOH 水溶液 (100 mL) を加えた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した (100 mL × 3)。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル) により精製し、4-[[(N-(ベンジルオキシカルボニル) グリシル) アミノ] メチル] -1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンをアモルファス状固体として得た (6. 27 g、94%)。

[参考例 32] 4-[(グリシルアミノ) メチル] -1-(tert-ブトキシ

カルボニル) ピペリジンの合成

4-[[(N-(ベンジルオキシカルボニル)グリシル)アミノ]メチル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン(6.26g、15.4mmol)のメタノール(100mL)溶液を、5%パラジウム炭素(620mg)の存在
5 下に、室温で7時間水素化させた。触媒をセライト濾過により除去後、濾液を濃縮し、4-[グリシルアミノ]メチル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを固体として得た(3.84g、92%)。

[参考例33] 4-[[(N-(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)グリシル)アミノ]メチル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンの合成

10 4-[グリシルアミノ]メチル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン(1.33g、4.90mmol)のクロロホルム(25mL)溶液に、トリエチルアミン(0.75mL、5.4mmol)、2-アミノ-5-クロロ安息香酸(840mg、4.9mmol)、EDCI(940mg、4.9mmol)、およびHOBt(660mg、4.9mmol)を加え、室温で3時間攪拌し
15 た後、2M NaOH水溶液(20mL)を加えた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した(20mL×3)。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチル)により精製し、4-[[(N-(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)グリシル)アミノ]メチル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンを固体として得
20 た(1.63g、78%)。

[参考例34] 4-[[(N-(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)グリシル)アミノ]メチル]ピペリジンの合成

4-[[(N-(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)グリシル)アミノ]メチル]-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン(1.63g、3.84mmol)のメタノール(20mL)溶液に、4M HClのジオキサン(9.5mL)溶液を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、2M NaOH水溶液(20mL)を加え、ジクロロメタン(20mL×3)で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮することにより、4-[[(N-(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)グリシル)アミノ]メチル]ピペリジンを得た(1.19g、95%)：¹H NMR(CDCl₃、270MHz) δ 1.10-1.76(m, 4H), 2.55(td, J = 2.4と12.2 Hz, 2H), 3.00-3.10(m, 2H), 3.17(t,

$J = 6.2$ Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 4.03(d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 5.50(br. s, 2H), 6.11–6.23(m, 1H), 6.60(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.85–7.02(m, 1H), 7.15(dd, $J = 2.7$ と 8.8 Hz, 1H), 7.38(d, $J = 2.4$ Hz, 1H); ESI/MS m/e 325.2 ($M^+ + H$, $C_{15}H_{23}ClN_4O_2$)

5 さらに、4-[[(N-(2-アミノ-5-プロモベンゾイル)グリシル)アミノ]メチル]ピペリジンも、対応する原料および反応剤を用いて参考例33および34に従って合成した。951mg、64% (2工程); ESI/MS m/e 369.2 ($M^+ + H$, $C_{15}H_{21}BrN_4O_2$)

10 [実施例1735] 4-[[(N-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-1-(4-クロロベンジル)ピペリジンの合成]

15 1-(4-クロロベンジル)-4-[グリシルアミノ]メチル]ピペリジン・二塩酸塩(738mg、2mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、トリエチルアミン(1. 1mL、8mmol)、2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4, 5-ジフルオロ安息香酸(607mg、2. 2mmol)、EDCI(422mg、2. 2mmol)、およびHOBT(337mg、2. 2mmol)を加え、室温で14時間攪拌した後、0. 6M NaOH水溶液(50mL)を加え、ジクロロメタンで抽出した(3回)。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃縮し、4-[[(N-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4, 5-ジフルオロベンゾイル)グリシル)アミノ]メチル]-1-(4-クロロベンジル)ピペリジンを得た(1. 01g、92%)。ESI/MS m/e 551.3 ($M^+ + H$, $C_{27}H_{33}ClF_2N_4O_4$)

20 さらに、4-[[(N-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾイル)グリシル)アミノ]メチル]-1-(4-クロロベンジル)ピペリジンも対応する原料および反応剤を用い、上記の方法に従って合成した。3. 03g、82%; ESI/MS m/e 583.2 ($M^+ + H$, $C_{28}H_{34}ClF_3N_4O_4$)

[参考例35] 4-[[(N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル)グリシル)アミノ]メチル]ピペリジンの合成

25 30 1-(4-クロロベンジル)-4-[[(N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル)グリシル)アミノ]メチル]ピペリジン(447mg、0. 9

3 mmol) と $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (60 mg、0.23 mmol) の 5% 塵酸/メタノール (10 mL) 溶液を 50°C で 14 時間攪拌した。パラジウム触媒をセライト濾過して除去し、濾液を濃縮した。残査に 1M NaOH 水溶液 (15 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した (30 mL × 3)。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウム上乾燥、濾過、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン = 70 : 25 : 5) により精製し、4-[[(N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル) アミノ] メチル] ピペリジンを得た (284 mg、86%)。ESI/MS m/e 359.0 ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$)

10 さらに、4-[[(N-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾイル) グリシル) アミノ] メチル] ピペリジン、4-[[(N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメトキシベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン、および 4-[[(N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメトキシベンゾイル) グリシル) アミノ] メチル] ピペリジンもそれぞれ対応する原料および反応剤を用いて上記の方法に従って合成した。

15 4-[[(N-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾイル) グリシル) アミノ] メチル] ピペリジン: 564 mg、89%; ESI/MS m/e 327.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$)

20 4-[[(N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメトキシベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン: 定量的; ^1H -NMR (CDCl_3 、400 MHz) δ 1.10-1.25 (m, 2H), 1.45-1.73 (m, 3H), 1.51 (s, 9H), 2.53-2.64 (m, 2H), 3.04-3.13 (m, 2H), 3.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 5.91 (br. s, 1H), 7.08 (br. s., 1H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H)

25 4-[[(N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4,5-ジフルオロベンゾイル) グリシル) アミノ] メチル] ピペリジン: 310 mg、40%; ESI/MS m/e 427.3 ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$)

30 4-[[(N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル) アミノ] メチル] ピペリジン: 1.35 g, 57%; ESI/MS m/e 459.3 ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$)
[実施例 1736] 4-[[(N-(2-アミノ-5-クロロベンゾイル) グリシ

ル] アミノメチル] - 1 - (4-エトキシベンジル) ピペリジン (化合物番号 1429)、および 1 - (4-エトキシベンジル) - 4 - [[N - (2 - (4-エトキシベンジル) アミノ - 5 - クロロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン (化合物番号 1433) の合成

5 シアノ水素化ホウ素ナトリウム (140 mmol) のメタノール (0.4 mL) 溶液を 4 - [[N - (2 - アミノ - 5 - クロロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン (0.10 mmol)、4-エトキシベンズアルデヒド (0.10 mmol)、酢酸 (0.050 mL)、およびメタノール (1.6 mL) の混合物に加え、60°Cで14時間攪拌した。反応混合物を Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノール (20 mL) で洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール溶液で溶出し、濃縮した。分取TLC (SiO₂、酢酸エチル / メタノール) により 4 - [[N - (2 - アミノ - 5 - クロロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] - 1 - (4-エトキシベンジル) ピペリジン (化合物番号 1429)、および 1 - (4-エトキシベンジル) - 4 - [[N - (2 - (4-エトキシベンジル) アミノ - 5 - クロロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン (化合物番号 1433) を得た。

化合物番号 1429 : 4.5 mg、20%；純度は RPLC/MS にて求めた (95%)。ESI/MS m/e 459.2 (M⁺+H, C₂₄H₃₁C₁N₄O₃)

化合物番号 1433 : 8.4 mg、28%；純度は RPLC/MS にて求めた (98%)。ESI/MS m/e 593.2 (M⁺+H, C₃₃H₄₁C₁N₄O₄)

[実施例 1737 - 1779]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 1736 の方法に従って合成した。ESI/MS データ、収量、および収率を表 36 にまとめた。

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|--|------------|---------|--------|
| 1737 | 1430 | C ₂₄ H ₂₉ C ₁ N ₄ O ₄ | 473.0 | 3.1 | 13 |
| 1738 | 1431 | C ₂₄ H ₃₁ BrN ₄ O ₃ | 505.2 | 5.8 | 23 |
| 1739 | 1432 | C ₂₄ H ₂₉ BrN ₄ O ₄ | 517.0 | 4.1 | 16 |
| 1740 | 1434 | C ₃₃ H ₄₁ BrN ₄ O ₆ | 637.2 | 9.7 | 30 |

| | | | | | |
|------|------|---------------------|-------|------|------|
| 1741 | 1435 | C24 H31 Cl N4 O2 | 443.2 | 9.7 | 44 |
| 1742 | 1436 | C25 H33 Cl N4 O2 | 457.2 | 12.5 | 55 |
| 1743 | 1437 | C25 H33 Cl N4 O3 | 473.2 | 9.4 | 40 |
| 1744 | 1438 | C24 H31 Br N4 O2 | 489.2 | 5.9 | 24 |
| 1745 | 1439 | C25 H33 Br N4 O2 | 503.2 | 15.2 | 61 |
| 1746 | 1440 | C25 H33 Br N4 O3 | 519.2 | 11.0 | 43 |
| 1747 | 1441 | C23 H29 Br N4 O2 S | 507.2 | 9.3 | 37 |
| 1748 | 1442 | C33 H41 Cl N4 O2 | 561.4 | 6.8 | 24 |
| 1749 | 1443 | C35 H45 Cl N4 O2 | 589.4 | 9.8 | 33 |
| 1750 | 1444 | C35 H45 Cl N4 O4 | 621.4 | 9.4 | 30 |
| 1751 | 1445 | C33 H41 Br N4 O2 | 605.2 | 6.5 | 21 |
| 1752 | 1446 | C35 H45 Br N4 O2 | 635.2 | 10.7 | 34 |
| 1753 | 1447 | C35 H45 Br N4 O4 | 665.4 | 12.4 | 37 |
| 1754 | 1448 | C31 H37 Br N4 O2 S2 | 643.2 | 7.6 | 24 |
| 1755 | 1457 | C24 H32 Cl N5 O2 | 458.2 | 4.5 | 20 |
| 1756 | 1458 | C23 H29 Cl N4 O4 | 461.2 | 6.0 | 26 |
| 1757 | 1459 | C24 H32 Br N5 O2 | 504.0 | 6.8 | 27 |
| 1758 | 1460 | C23 H29 Br N4 O4 | 505.0 | 8.0 | 32 |
| 1759 | 1461 | C31 H37 Cl N4 O6 | 597.2 | 5.9 | 20 |
| 1760 | 1462 | C31 H37 Br N4 O6 | 643.2 | 6.0 | 19 |
| 1761 | 1514 | C26 H36 Cl N5 O2 | 486.2 | 5.5 | 23 |
| 1762 | 1515 | C23 H29 Cl N4 O4 | 463.0 | 5.8 | 25 |
| 1763 | 1516 | C26 H36 Br N5 O2 | 530.2 | 4.2 | 16 |
| 1764 | 1517 | C23 H29 Br N4 O4 | 505.0 | 6.5 | 26 |
| 1765 | 1518 | C31 H37 Cl N4 O6 | 597.2 | 4.3 | 14 |
| 1766 | 1519 | C31 H37 Br N4 O6 | 641.2 | 5.3 | 17 |
| 1767 | 1570 | C23 H29 Cl N4 O2 S | 461.0 | 2.7 | 12 |
| 1768 | 1571 | C31 H37 Cl N4 O2 S2 | 597.2 | 4.9 | 16 |
| 1769 | 1651 | C37 H49 Br N4 O2 | 663.2 | 5.5 | 17 |
| 1770 | 1652 | C26 H35 Br N4 O2 | 515.2 | 6.0 | 23 |
| 1771 | 1653 | C35 H45 Br N4 O2 | 633.2 | 5.0 | 16 |
| 1772 | 1654 | C25 H33 Br N4 O2 | 501.0 | 6.2 | 25 |
| 1773 | 1655 | C37 H49 Cl N4 O2 | 617.4 | 5.6 | 18 |
| 1774 | 1656 | C26 H35 Cl N4 O2 | 471.2 | 5.9 | 25 |
| 1775 | 1657 | C35 H45 Cl N4 O2 | 589.2 | 4.6 | 16 |
| 1776 | 1658 | C25 H33 Cl N4 O2 | 457.2 | 5.3 | 23 |
| 1777 | 1785 | C26 H33 F3 N4 O2 | 491.2 | 4.7 | 12.8 |
| 1778 | 1786 | C25 H29 F3 N4 O3 | 491.2 | 3.7 | 10.1 |
| 1779 | 1804 | C25 H32 F2 N4 O2 | 459.2 | 3.3 | 9.6 |

[実施例 1780] 4-[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメトキシベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(4-イソプロピルベンジル)ピペリジン(化合物番号 1903)の合成

5 4-[N-(2-(tert-ブトキカルボニル)アミノ)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルグリシル]アミノメチル]ピペリジン(0.050 mmol)、4-イソプロピルベンズアルデヒド(0.060 mmol)、NaH₃CN(0.15 mmol)、およびメタノール(1.3 mL)の混合物に、酢酸(1.0 mL)を加え、60°Cで8時間攪拌した。室温に冷却後Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノール(1.0 mL)で洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール(5 mL)溶液で溶出し、濃縮した。残さに、4M HClのジオキサン溶液(2 mL)を加え、溶液を室温で一晩攪拌した。濃縮後、分取TLCにより精製し、4-[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメトキシベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(4-イソプロピルベンジル)ピペリジン(化合物番号 1903)を得た(6.6 mg、26%)。純度はRPLC/MSにて求めた(93%)。
ESI/MS m/e 507 (M⁺+H; C₂₆H₃₃F₃N₄O₃)

[実施例 1781-1783]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例1780の方法に従って合成した。ESI/MSデータ、収量、および収率を表37にまとめた。

表 37

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|--|------------|---------|--------|
| 1781 | 1904 | C ₂₆ H ₃₃ F ₃ N ₄ O ₃ | 507 | 9.6 | 37.9 |
| 1782 | 1917 | C ₂₅ H ₃₁ F ₃ N ₄ O ₅ | 525.2 | 1.2 | 3.1 |
| 1783 | 1918 | C ₂₄ H ₂₉ F ₃ N ₄ O ₄ | 495.2 | 2.8 | 7.5 |

[実施例 1784] 4-[N-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(5-ブロモ-2-エトキシベンジル)ピペリジン(化合物番号 2052)の合成

4-[N-(2-(tert-ブトキカルボニル)アミノ)-4,5-(ジフ

ルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン (0. 050 mmol) 、5-ブロモ-2-エトキシベンズアルデヒド (0. 15 mmol) 、メタノール (1. 2 mL) 、および酢酸 (0. 030 mL) の混合物に、NaBH₃CN (0. 25 mmol) を加え、50°Cで13時間攪拌した。室温に冷却し、Varian™
 5 SCXカラムに負荷し、メタノール (5 mL × 3) で洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール (5 mL) 溶液で溶出し、濃縮した。残さに、ジクロロメタン (1 mL) およびトリフルオロ酢酸 (0. 50 mL) を加え、室温で10分攪拌した。反応混合物を濃縮し、残査をメタノールに溶解し、Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノール (5 mL) で洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール (10
 10 5 mL) 溶液で溶出し、濃縮した。分取TLC (SiO₂、酢酸エチル/メタノール = 10 : 1) により精製し、4-[[N-(2-アミノ-4, 5-ジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] -1-(5-ブロモ-2-エトキシベンジル) ピペリジン (化合物番号 2052) を得た (10. 2 mg, 38%)。純度はRPLC/MSにて求めた (96%)。ESI/MS m/e 539. 2 (M⁺+H, C
 15 ₂₄H₂₉BrF₂N₄O₃)

[実施例 1785-1792]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例1784の方法に従って合成した。ESI/MSデータ、収量、および収率を表38にまとめた。

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|--|------------|---------|--------|
| 1785 | 2053 | C ₃₀ H ₃₄ F ₂ N ₄ O ₄ | 553.4 | 12.7 | 46 |
| 1786 | 2054 | C ₂₇ H ₃₀ F ₂ N ₄ O ₃ | 497.2 | 13.7 | 55 |
| 1787 | 2055 | C ₂₃ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₄ | 463.2 | 10.1 | 44 |
| 1788 | 2056 | C ₂₂ H ₂₄ BrF ₃ N ₄ O ₂ | 515.2 | 7.7 | 30 |
| 1789 | 2057 | C ₂₃ H ₂₇ BrF ₂ N ₄ O ₃ | 527.0 | 8.6 | 33 |
| 1790 | 2058 | C ₂₄ H ₃₀ F ₂ N ₄ O ₄ | 477.2 | 6.4 | 27 |
| 1791 | 2059 | C ₂₈ H ₃₀ F ₂ N ₄ O ₃ | 509.4 | 6.7 | 26 |
| 1792 | 2060 | C ₂₅ H ₃₂ F ₂ N ₄ O ₅ | 507.2 | 7.2 | 28 |

[実施例 1793] 4-[[N-(2-アミノ-4, 5-ジフルオロベンゾイル

) グリシル] アミノメチル] -1- (3, 4-ジエトキシベンジル) ピペリジン (化合物番号 2065) の合成

4 - [[N - (2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -4, 5 - (ジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン (0. 050 mmol)

5 、 3, 4-ジエトキシベンズアルデヒド (0. 15 mmol) 、メタノール (1. 2 mL) 、および酢酸 (0. 050 mL) の混合物に NaBH₃CN (0. 25 mmol) を加え、50°Cで一晩攪拌した。室温に冷却し、Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノール (5 mL × 2) で洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液で溶出し、濃縮した。残さにジクロロメタン (2 mL) とフェニルイソシアネート (0. 10 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌し、Varian™ SCXカラムに負荷してメタノール (5 mL) で洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液を用いて溶出し、濃縮した。残査をメタノール (0. 25 mL) に溶解し、4M HCl のジオキサン (0. 125 mL) 溶液を加え、室温で一晩攪拌し濃縮した。残査をメタノールに溶解し、Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノール (5 mL × 2) で洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液を用いて溶出し、濃縮することにより、4 - [[N - (2 - アミノ - 4, 5 - デジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] -1- (3, 4-ジエトキシベンジル) ピペリジン (化合物番号 2065) を得た (21. 2 mg, 84%)。純度は RPLC/MS にて求めた (97%)。ESI/MS m/e 505. 2 (M++H, C₂₆H₃₄F₂N₄O₄)

[実施例 1794-1808]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 1793 の方法に従って合成した。ESI/MS データ、収量、および収率を表 39 にまとめた。

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|--|------------|---------|--------|
| 1794 | 2061 | C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₂ | 449.2 | 12.6 | 56 |
| 1795 | 2062 | C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₃ | 465.2 | 19.7 | 85 |
| 1796 | 2063 | C ₂₅ H ₃₂ F ₂ N ₄ O ₄ | 491.2 | 19.8 | 81 |
| 1797 | 2064 | C ₂₂ H ₂₄ BrF ₃ N ₄ O ₂ | 515.2 | 17.5 | 68 |
| 1798 | 2066 | C ₂₉ H ₃₂ F ₂ N ₄ O ₃ | 523.2 | 18.0 | 69 |

| | | | | | |
|------|------|---------------------|-------|------|----|
| 1799 | 2067 | C26 H34 F2 N4 O2 | 473.2 | 21.9 | 93 |
| 1800 | 2068 | C22 H24 Cl F3 N4 O2 | 469.2 | 11.2 | 48 |
| 1801 | 2069 | C24 H30 F2 N4 O3 | 461.4 | 20.2 | 88 |
| 1802 | 2070 | C23 H27 Br F2 N4 O3 | 527.2 | 17.7 | 67 |
| 1803 | 2071 | C24 H30 F2 N4 O4 | 477.2 | 10.9 | 46 |
| 1804 | 2072 | C25 H32 F2 N4 O3 | 475.2 | 19.3 | 81 |
| 1805 | 2073 | C29 H32 F2 N4 O3 | 523.2 | 22.8 | 87 |
| 1806 | 2074 | C29 H32 F2 N4 O4 | 539.2 | 22.5 | 84 |
| 1807 | 2075 | C23 H27 F3 N4 O3 | 465.2 | 14.9 | 64 |
| 1808 | 2076 | C22 H24 F4 N4 O2 | 453.2 | 21.9 | 97 |

[実施例 1809] 4-[[N-(2-アミノ-4, 5-ジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] -1-(2-ヒドロキシ-3-メチルベンジル) ピペリジン (化合物番号 2106) の合成

5 4-[[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4, 5-(ジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン (0. 050 mmol) 、2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド (0. 25 mmol) 、メタノール (1. 0 mL) 、および酢酸 (0. 040 mL) の混合物に NaBH₃CN (0. 40 mmol) を加え、50°Cで一晩攪拌した。室温に冷却し Varian™ SC Xカラムに負荷し、メタノール (5 mL × 2) で洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液で溶出し、濃縮した。残さを酢酸エチル/メタノール=5:1 (1 mL) に溶解し Varian™ SC Xカラムに負荷し、酢酸エチル/メタノール=5:1 (5 mL) を用いて溶出し、濃縮した。残査をメタノール (2 mL) に溶解し、4M HCl のジオキサン (0. 50 mL) 溶液を加え、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残査をメタノールに溶解し、Varian™ SC Xカラムに負荷し、メタノール (5 mL × 2) で洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液を用いて溶出し、濃縮した。分取 TLCにより 4-[[N-(2-アミノ-4, 5-ジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] -1-(2-ヒドロキシ-3-メチルベンジル) ピペリジン (化合物番号 2106) を得た。純度は RPLC/MS にて求めた (97%)。ESI/MS m/e 447.0 (M++H, C₂₃H₂₈F₂N₄O₃)

[実施例 1810-1823]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 1

809の方法に従って合成した。ESI/MSデータ、収量、および収率を表40にまとめた。

表 40

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|-----------------------|------------|---------|--------|
| 1810 | 2077 | C22 H25 Cl F2 N4 O3 | 467.2 | 3.7 | 16 |
| 1811 | 2078 | C24 H30 F2 N4 O4 | 477.2 | 1.9 | 8 |
| 1812 | 2079 | C30 H34 F2 N4 O4 | 553.4 | 4.8 | 17 |
| 1813 | 2080 | C22 H25 Cl F2 N4 O3 | 467.2 | 13.5 | 58 |
| 1814 | 2081 | C22 H25 Cl F2 N4 O3 | 467.2 | 13.8 | 59 |
| 1815 | 2082 | C23 H28 F2 N4 O4 | 463.2 | 9.6 | 42 |
| 1816 | 2105 | C23 H28 F2 N4 O4 | 463.2 | ND | ND |
| 1817 | 2106 | C23 H28 F2 N4 O3 | 447.0 | ND | ND |
| 1818 | 2107 | C20 H23 Br F2 N4 O2 S | 503.1 | ND | ND |
| 1819 | 2108 | C25 H28 F2 N4 O2 S | 487.2 | ND | ND |
| 1820 | 2109 | C20 H23 Br F2 N4 O3 | 487.0 | ND | ND |
| 1821 | 2110 | C22 H28 F2 N4 O3 | 435.1 | ND | ND |
| 1822 | 2111 | C22 H24 Cl F3 N4 O2 | 469.0 | ND | ND |
| 1823 | 2112 | C24 H29 Br F2 N4 O4 | 557.0 | ND | ND |

5 ND: 未決定

[実施例 1824] 4-[[N-(2-アミノ-4, 5-ジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] -1-(3-アミノ-4-メチルベンジル) ピペリジン (化合物番号 2114) の合成

10 4-[[N-(2-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-4, 5-(ジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン (0. 050 mmol) 、4-メチル-3-ニトロベンズアルデヒド (0. 25 mmol) 、メタノール (1. 2 mL) 、および酢酸 (0. 050 mL) の混合物に NaBH₃CN (0. 50 mmol) を加え、50°Cで一晩攪拌した。室温に冷却し Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノール (5 mL × 2) で洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液で溶出し、濃縮した。残さを酢酸エチル/メタノール = 2 : 1 (2 mL) に溶解し、Varian™ Si カラムに負荷し、酢酸エチル/メタノール = 2 : 1 (6 mL) を用いて溶出し、濃縮した。残査をメタノール (1 mL) に溶解し、4M HCl のジオキサン (0. 50 mL) 溶液を加え、室温で一晩攪

15

押し、濃縮した。残査をメタノールに溶解し、VarianTM SCXカラムに負荷し、メタノール(5mL×2)で洗浄後、2M NH₃のメタノール(5mL)溶液を用いて溶出した。濃縮により4-[N-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(4-メチル-3-ニトロベンジル)
5 ピペリジンを得た。

得られた4-[N-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(4-メチル-3-ニトロベンジル)ピペリジン、5%パラジウムカーボン(15mg)、およびメタノール(2mL)の混合物を水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。パラジウム触媒をセライト濾過により除去し、濾液を
10 濃縮した。分取TLC(SiO₂、酢酸エチル/メタノール=3:1)により4-[N-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(3-アミノ-4-メチルベンジル)ピペリジン(化合物番号2114)を得た(2.9mg、13%)。純度はRPLC/MSにて求めた(100%)。ESI/MS m/e 446.1 (M⁺+H, C₂₃H₂₉F₂N₅O₂)

15 [実施例1825] 4-[N-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾイル)
グリシル]アミノメチル]-1-(3-アミノ-4-メトキシベンジル)ピペリジン(化合物番号2113)の合成

表記の化合物4-[N-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(3-アミノ-4-メトキシベンジル)ピペリジン(化合物番号2113)を、対応する原料および反応剤を用い、実施例1824の方法に従って合成した。4.6mg、20%収率; ESI/MS m/e 462.2 (M⁺+H, C₂₃H₂₉F₂N₅O₃)

20 [実施例1826] 1-(3-アミノ-4-ヒドロキシベンジル)-4-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジンの合成

25 4-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(0.35mmol)、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンズアルデヒド(1.22mmol)、メタノール(3.8mL)、および酢酸(0.175mL)の混合物にNaBH₃CN(1.58mmol)のメタノール(3.2mL)溶液を加え、50°Cで一晩攪拌した。室温まで冷却し、VarianTM SCXカラムに負荷し、メタノール(5mL×2)で

洗浄した。生成物を 2M NH₃のメタノール (5mL) 溶液で溶出し、濃縮した。残さを酢酸エチル/メタノール = 5 : 1 に溶解し、Varian™ Siカラムに負荷し、酢酸エチル/メタノール = 5 : 1 (10mL) を用いて溶出し、濃縮することにより、4-[[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4, 5-ジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] -1-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル) ピペリジンを得た (175mg, 87%)。

得られた4-[[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4, 5-ジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] -1-(4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル) ピペリジン、10%パラジウムカーボン (45mg)、およびメタノール (5mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。パラジウム触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮して1-(3-アミノ-4-ヒドロキシベンジル) -4-[[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4, 5-ジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジンを得た (100mg, 60%)。

[実施例 1827] 4-[[N-(2-アミノ-4, 5-ジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] -1-(3-アミノ-4-ヒドロキシベンジル) ピペリジン (化合物番号 2141) の合成

1-(3-アミノ-4-ヒドロキシベンジル) -4-[[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4, 5-ジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン (20.0mg, 0.035mmol) のメタノール (1mL) 溶液に、4M HCl のジオキサン (0.50mL) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮した後、残査をメタノールに溶解し、Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノール (5mL × 2) で洗浄し、2M NH₃のメタノール (5mL) 溶液で溶出した。濃縮により4-[[N-(2-アミノ-4, 5-ジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] -1-(3-アミノ-4-ヒドロキシベンジル) ピペリジン (化合物番号 2141) を得た (17.6mg、定量的)。純度は RPLC/MS にて求めた (85%)。ESI/MS m/e 448.3 (M⁺ + H, C₂₂H₂₇F₂N₅O₃)

[実施例 1828-1831]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 1826 と 1827 の方法に従って合成した。必要であれば、分取 TLC で精製し、

目的物を得た。ESI/MSデータおよび最終工程の収量、収率を表41にまとめた。

表 41

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|------------------|------------|---------|--------|
| 1828 | 2140 | C23 H27 F2 N5 O4 | 476.3 | 6.7 | 28.4 |
| 1829 | 2144 | C24 H30 F3 N5 O3 | 494.2 | 18.7 | 82.0 |
| 1830 | 2145 | C23 H28 F3 N5 O3 | 480.3 | 19.8 | 63.7 |
| 1831 | 2146 | C24 H28 F3 N5 O4 | 508.3 | 13.5 | 81.7 |

5

[実施例1832] 1-(3-アミノ-4-クロロベンジル)-4-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジンの合成

4-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(0.14 mmol)、4-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒド(0.50 mmol)、メタノール(1.5 mL)、および酢酸(0.070 mL)の混合物に、NaBH₃CN(0.63 mol)のメタノール(1.3 mL)溶液を加え、50°Cで一晩攪拌した。室温に冷却し、Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノールで洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール溶液で溶出し、濃縮した。残さを酢酸エチル/メタノール=5:1に溶解し、Varian™ Siカラムに負荷し、酢酸エチル/メタノール=5:1(6 mL)を用いて溶出し、濃縮することにより、4-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)ピペリジンを得た(4.4 mg、53%)。ESI/MS m/e 596.3 (M⁺+H)
4-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)ピペリジン(1.21 mg、0.20 mmol)、10%パラジウムカーボン(8.5 mg)、酢酸エチル(1.0 mL)、およびメタノール(1 mL)の混合物を水素雰囲気下、室温で19時間攪拌した。パラジウム触媒を濾過により除去し、濾液を濃縮することにより、1-(3-アミノ-4-クロロベンジル)-4-[N-

.....

-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4、5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジンを得た(78mg、68%)。

[実施例1833] 1-(3-アミノ-4-クロロベンジル)-4-[N-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン

5 (化合物番号2142)の合成

表記の化合物1-(3-アミノ-4-クロロベンジル)-4-[N-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(化合物番号2142)を対応する原料および反応剤を用いて実施例1827の方法に従って合成した。13.7mg、98%；純度はRPLC/MSにて求めた(83%)。ESI/MS m/e 466.2 ($M^+ + H, C_{22}H_{26}ClF_2N_5O_2$)

[実施例1834] 1-(3-アセチルアミノ-4-ヒドロキシベンジル)-4-[N-(2-(アミノ-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(化合物番号2148)の合成

1-(3-アミノ-4-ヒドロキシベンジル)-4-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(27mg、0.049mmol)、(ピペリジノメチル)ポリスチレン(2.7mmol/g、60mg、0.15mmol)、およびジクロロメタン(2mL)の混合物に、無水酢酸(0.12mmol)のジクロロメタン(0.12mL)溶液を加え、室温で3時間攪拌した。混合物をVarianTM SCXカラムに負荷し、メタノールで洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール溶液で溶出し、濃縮した。残さを酢酸エチル/メタノール=5:1に溶解し、VarianTM Siカラムに負荷し、酢酸エチル/メタノール=5:1(6mL)を用いて溶出、濃縮することにより1-(3-アセチルアミノ-4-ヒドロキシベンジル)-4-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジンを得た(30mg、定量的)。ESI/MS m/e 590.4 ($M^+ + H, C_{29}H_{37}N_5O_6$)

上記で得た1-(3-アセチルアミノ-4-ヒドロキシベンジル)-4-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジンのメタノール(1mL)溶液に、4M

30 HClのジオキサン溶液(0.50mL)を加え、溶液を室温で一晩攪拌した。濃縮した後、残査をメタノールに溶解し、VarianTM SCXカラムに負荷し、メ

タノール（5 mL × 2）で洗浄し、2M NH₃のメタノール（5 mL）溶液で溶出した。濃縮後、分取TLC（SiO₂、酢酸エチル/メタノール=3:2）により精製し、1-[3-アセチルアミノ-4-ヒドロキシベンジル]-4-[N-(2-アミノ-4、5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン（化合物番号2148）を得た（2.3 mg、9.2%）。純度はRPLC/MSにて求めた（98%）。ESI/MS m/e 490.3 (M⁺+H, C₂₄H₂₉F₂N₅O₄)

[実施例1835-1839]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例1826と1834の方法に従って合成した。ESI/MSデータおよび最終工程の収量および収率を表42にまとめた。

表 42

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|--|------------|---------|--------|
| 1835 | 2143 | C ₂₅ H ₂₉ F ₂ N ₅ O ₅ | 518.3 | 4.8 | 45 |
| 1836 | 2147 | C ₂₅ H ₃₁ F ₂ N ₅ O ₄ | 504.3 | 3.0 | 23 |
| 1837 | 2154 | C ₂₆ H ₃₂ F ₃ N ₅ O ₄ | 536.4 | 4.1 | 66 |
| 1838 | 2155 | C ₂₅ H ₃₀ F ₃ N ₅ O ₄ | 522.3 | 5.5 | 71 |
| 1839 | 2156 | C ₂₆ H ₃₀ F ₃ N ₅ O ₅ | 550.3 | 7.0 | 78 |

15 [実施例1840] 4-[N-(2-アミノ-4, 5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-[3-メチルアミノ-4-ヒドロキシベンジル]ピペリジン（化合物番号2160）の合成

4-[N-(2-tert-ブトキカルボニルアミノ)-4, 5-ジフルオロベンゾイル]グリシル]アミノメチル]-1-(3-アミノ-4-ヒドロキシ)ピペリジン（20.4 mg、0.037 mmol）、37%HCHO溶液（3.0 mg、0.037 mmol）、酢酸（0.1 mL）、およびメタノール（1.3 mL）の混合物に、NaBH₃CN（7.0 mg）のメタノール（0.2 mL）溶液を加え、60°Cで一晩攪拌した。室温に冷却し、VarianTM SCXカラムに負荷し、メタノール（5 mL × 2）で洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール（8 mL）溶液で溶出し、濃縮することにより4-[N-(2-tert-ブトキカルボニルアミノ)-4, 5-ジフルオロベンゾイル]グリシル]アミノメチル

] - 1 - (3-メチルアミノ-4-ヒドロキシベンジル) ピペリジンを得た。

上記で得た 4 - [[N - (2 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ) - 4, 5
-ジフルオロベンゾイル] グリシル] アミノメチル] - 1 - (3-メチルアミノ-
4-ヒドロキシベンジル) ピペリジンのメタノール (1. 0 mL) 溶液に、4 M
5 HCl のジオキサン (1. 0 mL) 溶液を加え、室温で3時間攪拌した。濃縮後、
残査をメタノール (1 mL) に溶解し、VarianTM SCXカラムに負荷し、メ
タノール (5 mL × 2) で洗浄し、2M NH₃ のメタノール (8 mL) 溶液で溶出
した。濃縮後、分取TLC (SiO₂) により精製し、4 - [[N - (2-アミノ-
4, 5-ジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] - 1 - (3-メチルア
ミノ-4-ヒドロキシベンジル) ピペリジン (化合物番号 2160) を得た (3.
10 4 g, 20%)。純度はRPLC/MSにて求めた (96%)。ESI/MS m
/e 462.4 (M⁺+H, C₂₃H₂₉F₂N₅O₃)

[実施例 1841-1844]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 1
15 826 と 1840 の方法に従って合成した。ESI/MSデータおよび最終工程の
収量および収率を表43にまとめた。

表 43

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|---|------------|---------|--------|
| 1841 | 2159 | C ₂₄ H ₃₁ F ₂ N ₅ O ₃ | 476.3 | 7.6 | 48 |
| 1842 | 2161 | C ₂₃ H ₂₈ C ₁ F ₂ N ₅ O ₂ | 480.3 | 7.3 | 45 |
| 1843 | 2162 | C ₂₅ H ₃₂ F ₃ N ₅ O ₃ | 508.4 | 6.0 | 24 |
| 1844 | 2163 | C ₂₄ H ₃₀ F ₃ N ₅ O ₃ | 494.3 | 4.3 | 15 |

20 [実施例 1845] 4 - [[N - (2-アミノ-4, 5-ジフルオロベンゾイル)
グリシル] アミノメチル] - 1 - (ベンゾ [c] フラザン-5-イル) ピペリジ
ン (化合物番号 2130) の合成

4 - [[N - (2 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 4, 5-ジフル
オロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン (0. 050 mmol)、
25 5 - (プロモメチル) ベンゾ [c] フラザン (0. 75 mL)、(ピペリジノメチ
ル) ポリスチレン (2. 6 - 2. 8 mmol/g, 60 mg, 0. 15 mmol)

、メタノール（0. 2 mL）、アセトニトリル（1. 0 mL）、およびクロロホルム（0. 50 mL）の混合物を50°Cで一晩攪拌した。室温まで冷却し、Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノール（5 mL × 2）で洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール（5 mL）溶液で溶出し、濃縮した。残さにクロロホルム（1. 5 mL）とフェニルイソシアネート（0. 075 mL）を加え、室温で1時間攪拌し、Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノール（5 mL × 2）で洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール（5 mL）溶液で溶出し、濃縮した。残査をメタノール（1 mL）に溶解し、4M HClのジオキサン（0. 50 mL）溶液を加え、室温で一晩攪拌し、濃縮した。残査をメタノールに溶解し、Varian™ SCXカラムに負荷し、メタノール（5 mL × 2）で洗浄し、2M NH₃のメタノール（5 mL）溶液で溶出した。濃縮後、分取TLC（SiO₂、酢酸エチル/メタノール=5:1）により精製し、4-[N-(2-アミノ-4, 5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(ベンゾ[c]フラザン-5-イル)ピペリジン（化合物番号2130）を得た（3. 6 mg、16%）。純度はRPLC/MSにて求めた（87%）。ESI/MS m/e 459.3 (M⁺+H, C₂₂H₂₄F₂N₆O₃)

[実施例1846] 4-[N-(2-アミノ-4, 5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピペリジン（化合物番号2131）の合成

表記の化合物4-[N-(2-アミノ-4, 5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピペリジン（化合物番号2131）を、対応する原料および反応剤を用いて実施例1845の方法に従って合成した。3. 8 mg、18%収率；ESI/MS m/e 436.2 (M⁺+H, C₂₁H₂₇F₂N₅O₃)

[実施例1847] 4-[N-(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-[4-(トリフルオロメチルチオ)ベンジル]ピペリジン（化合物番号1616）の合成

4-[N-(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン（16. 2 mg、0. 050 mmol）、4-(トリフルオロメチルチオ)ベンジルクロリド（20. 3 mg、0. 075 mmol）、アセトニトリル（1. 0 mL）、およびクロロホルム（0. 50 mL）の混合物を60°Cで15時間

攪拌した。冷却後、VarianTM SCXカラムに負荷し、メタノール(15mL)で洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール(5mL)溶液で溶出し、濃縮することにより4-[N-(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-[4-(トリフルオロメチルチオ)ベンジル]ピペリジン(化合物番号1616)を得た(21.9mg、85%)。純度はRPLC/MSにて求めた(96%)。ESI/MS m/e 545.2 (M⁺+H, C₂₃H₂₆C1F₃N₄O₂S)

[実施例1848-1868]

本発明で用いる化合物をそれぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例1847の方法に従って合成した。必要であれば、分取TLCによって精製し、目的物を得た。ESI/MSデータおよび最終工程の収量および収率を表44にまとめた。

表 44

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|--|------------|---------|--------|
| 1848 | 1617 | C ₂₃ H ₂₆ BrF ₃ N ₄ O ₂ S | 559.0 | 21.0 | 75 |
| 1849 | 1777 | C ₂₃ H ₂₅ C1 ₂ F ₃ N ₄ O ₂ | 517.0 | 16.3 | 63.0 |
| 1850 | 1778 | C ₂₄ H ₂₉ F ₃ N ₄ O ₂ | 463.2 | 9.5 | 41.1 |
| 1851 | 1779 | C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₄ | 493.2 | 12.7 | 51.6 |
| 1852 | 1780 | C ₂₃ H ₂₆ BrF ₃ N ₄ O ₂ | 527.0 | 16.4 | 62.2 |
| 1853 | 1781 | C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₃ | 465.2 | 10.0 | 28.7 |
| 1854 | 1782 | C ₂₅ H ₂₉ F ₃ N ₄ O ₂ | 475.2 | 12.2 | 34.3 |
| 1855 | 1783 | C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₅ O ₂ | 474.2 | 17.2 | 48.4 |
| 1856 | 1784 | C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₂ | 449.2 | 11.3 | 33.6 |
| 1857 | 1788 | C ₂₅ H ₃₁ F ₃ N ₄ O ₂ | 477.2 | 10.0 | 42.0 |
| 1858 | 1789 | C ₂₄ H ₂₉ F ₃ N ₄ O ₃ | 479.2 | 10.0 | 27.9 |
| 1859 | 1792 | C ₂₄ H ₃₀ F ₂ N ₄ O ₂ | 445.2 | 5.9 | 26.5 |
| 1860 | 1793 | C ₂₂ H ₂₄ C1 ₂ F ₂ N ₄ O ₂ | 485.2 | 9.2 | 37.9 |
| 1861 | 1794 | C ₂₃ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₂ | 431.2 | 5.7 | 26.5 |
| 1862 | 1795 | C ₂₃ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₄ | 461.2 | 6.0 | 26.1 |
| 1863 | 1796 | C ₂₂ H ₂₅ BrF ₂ N ₄ O ₂ | 497.0 | 10.5 | 42.4 |
| 1864 | 1797 | C ₂₂ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₃ | 433.2 | 3.5 | 16.2 |
| 1865 | 1798 | C ₂₃ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₃ | 447.2 | 5.6 | 25.1 |
| 1866 | 1799 | C ₂₄ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₂ | 443.2 | 5.5 | 24.9 |

| | | | | | |
|------|------|------------------|-------|-----|------|
| 1867 | 1800 | C23 H25 F2 N5 O2 | 442.2 | 9.4 | 42.6 |
| 1868 | 1801 | C22 H26 F2 N4 O2 | 417.2 | 6.5 | 31.2 |

[実施例 1869] 4-[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノメチル] -1-(4-ブロモベンジル) ピペリジン (化合物番号 1910) の合成

5 4-[N-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメトキシベンゾイル] グリシル] アミノメチル] ピペリジン (0. 050 mmol)、4-ブロモベンジルプロミド (0. 060 mmol)、ピペリジノメチルポリスチレン (60 mg)、アセトニトリル (0. 8 mL)、およびクロロホルム (0. 5 mL) の混合物を 60°C で 12 時間攪拌した。冷却後、Varian™ SCX
 10 カラムに負荷し、50%クロロホルム/メタノール (10 mL) およびメタノール (10 mL) で洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液で溶出し、濃縮した。残さに 4M HCl の 1, 4-ジオキサン (2 mL) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮後、分取 TLC により精製し、4-[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメトキシベンゾイル) グリシル] アミノメチル] -1-(4-ブロモベンジル) ピペリジン (化合物番号 1910) を得た (6. 5 mg, 24%)。純度は RPLC/MS にて求めた (96%)。ESI/MS m/e 545 (M⁺+H, C₂₃H₂₆BrF₃N₄O₃)。

15 [実施例 1870-1873]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 1869 の方法に従って合成した。ESI/MS データおよび最終工程の収量および收率を表 45 にまとめた。

表 45

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 收率 (%) |
|------|-------|----------------------|------------|---------|--------|
| 1870 | 1911 | C23 H25 Cl2 F3 N4 O3 | 533 | 10.6 | 39.7 |
| 1871 | 1912 | C23 H27 F3 N4 O4 | 481 | 12.5 | 52.0 |
| 1872 | 1913 | C25 H31 F3 N4 O3 | 493 | 7.5 | 30.5 |
| 1873 | 1914 | C24 H29 F3 N4 O3 | 479 | 11.0 | 46.0 |

25 [実施例 1874] 4-[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル]

イル) グリシル] アミノメチル] -1- (ベンズ [d] イミダゾール-5-イル)ピペリジン (化合物番号 2186) の合成

4-[[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾイル] グリシル] アミノメチル] ピペリジン (0.060 mmol 5)、1-(tert-ブトキシカルボニル)-6-(プロモメチル) ベンズ [d] イミダゾール (15.6 mg, 0.050 mmol)、(ピペリジノメチル) ポリスチレン (86 mg, 0.15 mmol)、およびアセトニトリル (2 mL) の混合物を 50°C で 3 時間攪拌した。室温に冷却後、フェニルイソシアネート (30 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌し、Varian™ SCX カラムに負荷し、メタノール (5 mL) とクロロホルム (5 mL) で洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液で溶出し、濃縮した。

得られた物質をメタノール (1 mL) に溶解し、4M HCl のジオキサン (1 mL) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。Varian™ SCX カラムに負荷し、メタノール (5 mL) およびジクロロメタンで洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール溶液で溶出し、濃縮した。分取 TLC (SiO₂、酢酸エチル/メタノール = 3 : 1) により 4-[[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル] グリシル] アミノメチル] -1- (ベンズ [d] イミダゾール-5-イル) ピペリジン (化合物番号 2186) を得た (1.9 mg, 7.8%)。純度は RPLC / MS にて求めた (100%)。ESI/MS m/e 489.4 (M⁺+H, C₂₄H₂₇F₃N₆O₂)

[実施例 1875] 4-[[N-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾイル] グリシル] アミノメチル] -1- (ベンズ [c] チアジアゾール-5-イル) ピペリジン (化合物番号 2184) の合成

5-(ヒドロキシメチル) ベンゾ [c] チアジアゾール (8.3 mg, 0.050 mmol)、(ピペリジノメチル) ポリスチレン (86 mg)、およびクロロホルム (1 mL) の混合物に、メタンスルホニルクロリド (0.0042 mL) を加え、この混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。アセトニトリル (1 mL) と 4-[(N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4,5-ジフルオロベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジンを加え、この反応混合物を 50°C で 3 時間攪拌した。室温に冷却後、フェニルイソシアネート (30 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌し、Varian™ SCX カラムに負荷し、メタノール (5 mL)

) およびクロロホルム (5 mL) で洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール (3 mL) 溶液で溶出し、濃縮した。得られた残さをジクロロメタン (1 mL) に溶解し、1M クロロトリメチリシランおよび 1M フェノールのジクロロメタン (1 mL) 溶液を加えた。室温で 5 時間攪拌後、Varian™ SCX カラムに負荷し、
 5 メタノールおよびジクロロメタンで洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール溶液で溶出した。分取 TLC (SiO₂、酢酸エチル/メタノール = 3 : 1) により精製し、4-[N-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(ベンゾ[c]チアジアゾール-5-イル)ピペリジン (化合物番号 2184) を得た (1, 3 mg, 5, 5%)。純度は RPLC/MS にて求めた (100%)。ESI/MS m/e 475.2 (M⁺+H, C₂₂H₂₄F₂N₆O₂S)

[実施例 1876] 4-[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(ベンゾ[c]チアジアゾール-5-イル)ピペリジン (化合物番号 2185) の合成

15 4-[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(ベンゾ[c]チアジアゾール-5-イル)ピペリジン (化合物番号 2185) を、対応する原料および反応剤を用いて実施例 1875 の方法に従って合成した。7. 2 mg, 28% 収率; ESI/MS m/e 507.4 (M⁺+H, C₂₃H₂₅F₃N₆O₂S)

20 [実施例 1877] 4-[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(2-アミノ-4-クロロベンジル)ピペリジン (化合物番号 1919) の合成

25 4-[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン (0. 050 mmol)、4-クロロ-2-ニトロベンジルクロリド (0. 050 mmol)、ピペリジノメチルポリスチレン (60 mg)、アセトニトリル (1. 0 mL)、およびクロロホルム (0. 7 mL) の混合物を 50 °C で一晩攪拌した。冷却後、Varian™ SCX カラムに負荷し、クロロホルム/メタノール (10 mL) およびメタノール (10 mL) で洗浄した。生成物を 2M NH₃ のメタノール (5 mL) 溶液で溶出し、濃縮した。得られた残さにエタノール (3 mL) と 10% パラジウムカーボン (1.5 mg) を加え、混合物を水素雰囲気下、室温で 1, 5 時間攪拌した。濾過、濃縮後、分取 TLC により精製し
 30

、4-[[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノメチル] -1-(2-アミノ-4-クロロベンジル) ピペリジン(化合物番号 1919)を得た(5.1mg、14%)。純度はRPLC/MSにて求めた(90%)。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 1.09-1.32(m, 4H), 1.45-1.59(m, 1H), 1.66(d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.88(t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.82(d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.17(t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.42(s, 2H), 4.05(d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.85(br s, 1H), 5.92(br s, 2H), 6.25-6.36(m, 1H), 6.55-6.66(m, 1H), 6.70(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.85(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 7.42(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68(s, 1H); ESI/MS m/e 498.2 (M⁺+H、C₂₃H₂₇C1F₃N₅O₂)

[実施例 1878-1879]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例 1877 の方法に従って合成した。ESI/MS データおよび最終工程の収量および収率を表 46 にまとめた。

15

表 46

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|--|------------|---------|--------|
| 1878 | 1920 | C ₂₂ H ₂₆ C1F ₂ N ₅ O ₂ | 466.2 | 3.5 | 10.0 |
| 1879 | 1922 | C ₂₃ H ₂₇ C1F ₃ N ₅ O ₃ | 514.2 | 1.2 | 3.1 |

[実施例 1880] 4-[[N-(2-アミノ-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノメチル] -1-(ベンズ[d]オキサゾール-5-イル)

20 ピペリジン(化合物番号 2188)の合成

実施例 1826 の方法に従って合成した 1-(3-アミノ-4-ヒドロキシベンジル) -4-[[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメチルベンゾイル) グリシル] アミノメチル] ピペリジン(34.8mg、0.060mmol)のTHF(2mL)溶液に、オルト蟻酸トリエチル(0.25033mL、3.3当量)およびピリジニウム p-トルエンスルホネート(2mg、0.4当量)を加え、還流下、一晩攪拌した。室温まで冷却後、混合物を濃縮した。残査を酢酸エチルに溶解し、Bond ElutTM Siカラムに負荷し、酢酸エチル/メタノール=4:1で溶出し、濃縮した。

得られた残さを酢酸エチル（1. 5 mL）に溶解し、4M HClのジオキサン溶液（0. 5 mL）を加えた。室温で一晩攪拌した後、5M NaOH水溶液でpH 1.0に調節し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮し、分取TLC（SiO₂、酢酸エチル/メタノール=4:1）で精製して4-[N-(2-アミノ-5-トリアフルオロメチルベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(ベンズ[d]オキサゾール-5-イル)ピペリジン（化合物番号2188）を得た（1. 6 mg、5%）。純度はRPLC/MSにて求めた（94%）。ESI/MS m/e 490.3 (M⁺+H, C₂₄H₂₆F₃N₅O₃)

[実施例1881] 4-[N-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)ピペリジン（化合物番号2190）の合成

1-(3-アミノ-4-ヒドロキシ)-4-[N-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン（22 mg、0.040 mmol）、NaHCO₃（0.040 mmol）、水（0.7 mL）、およびメタノール（1.5 mL）の混合物に、クロロ蟻酸フェニル（0.040 mL）を加え、室温で3時間攪拌した。1M NaOH溶液（0.040 mL）を加え、さらに1.5時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を濃縮した。残査をメタノールに溶解し、VarianTM SCXカラムに負荷し、メタノール（5 mL×2）で洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール（5 mL）溶液で溶出し、濃縮した。得られた残さに、1M クロロトリメチルシリランと1M フェノールのジクロロメタン（2 mL）溶液を加えた。室温で2時間攪拌し、濃縮後、残査をメタノールに溶解し、VarianTM SCXカラムに負荷し、メタノール（5 mL×2）で洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール（5 mL）溶液で溶出し、濃縮した。分取TLC（SiO₂、酢酸エチル/メタノール=5:2）により精製し、4-[N-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾイル)グリシル]アミノメチル]-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)ピペリジン（化合物番号2190）を得た（4.1 mg、22%）。純度はRPLC/MSにて求めた（100%）；ESI/MS m/e 474.2 (M++H, C₂₃H₂₅F₂N₅O₄)

30 [実施例1882-1884]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例

1881の方法に従って合成した（化合物番号2192と2193の合成には、クロロ蟻酸フェニルの代わりにクロロチオ蟻酸フェニルを用いた）。ESI/MSデータおよび最終工程の収量および収率を表47にまとめた。

表 47

5

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|--|------------|---------|--------|
| 1882 | 2191 | C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₅ O ₄ | 506.3 | 3.1 | 10 |
| 1883 | 2192 | C ₂₃ H ₂₅ F ₂ N ₅ O ₃ S | 490.2 | 6.9 | 35 |
| 1884 | 2193 | C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₅ O ₃ S | 522.2 | 3.6 | 11 |

[参考例36] 4-[N-(1-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル)カルバモイルメチル]アミノメチル]-3-メトキシフェニルオキシメチル-ポリスチレン

10 1-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-4-(グリシルアミノメチル)ピペリジン：塩酸塩(1.0 mmol)のDMF(6.5 mL)溶液に、酢酸(0.3 mL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.92 g)、および4-ホルミル-3-(メトキシフェニルオキシメチル)-ポリスチレン(1 mmol/g、200 g)を加え、2時間振とうし、濾過した。樹脂をメタノール、DMF、ジクロロメタン、および、メタノールで洗浄し、乾燥して目的の物質を得た。

15 [実施例1885-2000] 4-アミノメチルピペリジン類の固相合成

相当するカルボン酸(1.6 mmol)、HBTU(1.6 mmol)、およびDMF(6 mL)の混合物にジイソプロピルエチルアミン(3.6 mmol)を加え、2分間振とうした。4-[N-(1-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル)カルバモイルメチル]アミノメチル]-3-メトキシフェニロキシメチル-ポリスチレン(0.4 mmol)を加え、1時間振とうし、濾過した。樹脂をDMFとジクロロメタンで洗浄し、乾燥した。

得られた樹脂(0.05 mmol)に、NaBH(OAc)₃(0.25 mmol)、酢酸(0.025 mmol)、およびDMFの混合物を加え、さらに相当するアルデヒド(2.5 mmol)を加えて2時間振とう後、濾過し、メタノール、10%ジイソプロピルエチルアミンのDMF溶液、DMF、ジクロロメタン、およびメタノールにて洗浄した。この樹脂と水(0.050 mL)、およびトリフルオロ

酢酸（0.95 mL）の混合物を1時間振とうし、濾過し、樹脂をジクロロメタンとメタノールで洗浄した。濾液と洗液をまとめて、濃縮した。残さを VariantTM SCXカラムに負荷し、メタノール（15 mL）にて洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール（5 mL）溶液にて溶出し、濃縮した。必要であれば、分取 TLC 5 CまたはHPLCにより精製し、目的物を得た。ESI/MSデータ、収量、および収率を表48にまとめた。

表 48

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|---|------------|---------|--------|
| 1885 | 1923 | C ₂₃ H ₂₅ BrF ₃ N ₃ O ₂ S | 544 | 15.7 | 87 |
| 1886 | 1924 | C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₃ S | 496 | 14.6 | 89 |
| 1887 | 1925 | C ₂₃ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂ S | 484 | 11.7 | 73 |
| 1888 | 1926 | C ₂₃ H ₂₄ F ₅ N ₃ O ₂ S | 502 | 13.9 | 84 |
| 1889 | 1927 | C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃ S | 482 | 10.7 | 67 |
| 1890 | 1928 | C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₄ S | 510 | 14.3 | 85 |
| 1891 | 1929 | C ₂₆ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₂ S | 506 | 14.7 | 88 |
| 1892 | 1930 | C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂ S ₂ | 512 | 14.4 | 85 |
| 1893 | 1931 | C ₂₅ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₂ S | 494 | 14.3 | 88 |
| 1894 | 1932 | C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₃ S | 509 | 7.1* | 35 |
| 1895 | 1933 | C ₂₅ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₂ S | 494 | 14.3 | 88 |
| 1896 | 1934 | C ₂₆ H ₃₂ F ₃ N ₃ O ₂ S | 509 | 14.4 | 86 |
| 1897 | 1935 | C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₄ S | 511 | 14.9 | 88 |
| 1898 | 1936 | C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂ S | 480 | 13.3 | 84 |
| 1899 | 1937 | C ₂₆ H ₃₂ F ₃ N ₃ O ₂ S | 509 | 11.1 | 66 |
| 1900 | 1938 | C ₂₃ H ₂₇ Br ₂ N ₃ O ₂ | 538 | 5.3* | 25 |
| 1901 | 1939 | C ₂₄ H ₃₀ BrN ₃ O ₃ | 488 | 5.0* | 25 |
| 1902 | 1940 | C ₂₃ H ₂₇ BrF ₃ N ₃ O ₂ | 476 | 4.9* | 25 |
| 1903 | 1941 | C ₂₃ H ₂₆ BrF ₂ N ₃ O ₂ | 494 | 6.1* | 30 |
| 1904 | 1942 | C ₂₃ H ₂₈ BrN ₃ O ₃ | 474 | 1.7* | 9 |
| 1905 | 1943 | C ₂₄ H ₂₈ BrN ₃ O ₄ | 502 | 6.6* | 32 |
| 1906 | 1944 | C ₂₆ H ₃₂ BrN ₃ O ₂ | 498 | 7.0* | 35 |
| 1907 | 1945 | C ₂₄ H ₃₀ BrN ₃ O ₂ S | 504 | 11.1 | 67 |
| 1908 | 1946 | C ₂₅ H ₃₂ BrN ₃ O ₂ | 488 | 3.2* | 16 |
| 1909 | 1947 | C ₂₅ H ₃₀ BrN ₃ O ₃ | 500 | 5.7 | 35 |
| 1910 | 1948 | C ₂₅ H ₃₂ BrN ₃ O ₂ | 486 | 4.9* | 25 |
| 1911 | 1949 | C ₂₆ H ₃₄ BrN ₃ O ₂ | 500 | 6.7* | 33 |

355

| | | | | | |
|------|------|----------------------|-----|------|----|
| 1912 | 1950 | C23 H27 Br N4 O4 | 503 | 5.0* | 25 |
| 1913 | 1951 | C24 H30 Br N3 O2 | 472 | 5.1* | 26 |
| 1914 | 1952 | C22 H24 Br2 F N3 O2 | 542 | 14.9 | 83 |
| 1915 | 1953 | C23 H27 Br F N3 O3 | 492 | 13.9 | 86 |
| 1916 | 1954 | C22 H24 Br F2 N3 O2 | 480 | 12.5 | 79 |
| 1917 | 1955 | C22 H23 Br F3 N3 O2 | 498 | 13.2 | 80 |
| 1918 | 1956 | C22 H25 Br F N3 O3 | 478 | 7.0 | 44 |
| 1919 | 1957 | C23 H25 Br F N3 O4 | 506 | 4.0* | 20 |
| 1920 | 1958 | C25 H29 Br F N3 O2 | 502 | 14.6 | 88 |
| 1921 | 1959 | C23 H27 Br F N3 O2 S | 508 | 13.1 | 78 |
| 1922 | 1960 | C24 H29 Br F N3 O2 | 490 | 13.8 | 85 |
| 1923 | 1961 | C24 H27 Br F N3 O3 | 504 | 2.7* | 13 |
| 1924 | 1962 | C24 H29 Br F N3 O2 | 490 | 12.7 | 78 |
| 1925 | 1963 | C25 H31 Br F N3 O2 | 504 | 13.5 | 81 |
| 1926 | 1964 | C22 H24 Br F N4 O4 | 507 | 14.8 | 88 |
| 1927 | 1965 | C23 H27 Br F N3 O2 | 476 | 12.1 | 77 |
| 1928 | 1966 | C25 H31 Br F N3 O2 | 504 | 13.4 | 80 |
| 1929 | 1967 | C22 H26 Br F N4 O2 | 477 | 4.7* | 20 |
| 1930 | 1968 | C23 H29 F N4 O3 | 429 | 6.9* | 32 |
| 1931 | 1969 | C22 H27 F N4 O3 | 415 | 3.7* | 17 |
| 1932 | 1970 | C23 H27 F N4 O4 | 443 | 5.4* | 24 |
| 1933 | 1971 | C25 H31 F N4 O2 | 439 | 4.3* | 20 |
| 1934 | 1972 | C23 H29 F N4 O2 S | 445 | 6.2* | 28 |
| 1935 | 1973 | C24 H31 F N4 O2 | 427 | 6.3* | 29 |
| 1936 | 1974 | C24 H31 F N4 O2 | 427 | 4.9* | 23 |
| 1937 | 1975 | C22 H26 F N5 O4 | 444 | 5.9* | 27 |
| 1938 | 1976 | C23 H29 F N4 O2 | 413 | 6.7* | 32 |
| 1939 | 1977 | C23 H26 F N5 O2 | 424 | 5.1* | 24 |
| 1940 | 1978 | C25 H33 F N4 O2 | 441 | 6.3* | 29 |
| 1941 | 1979 | C25 H30 F2 N4 O2 | 457 | 8.0* | 35 |
| 1942 | 1980 | C24 H28 F2 N4 O3 | 459 | 6.0* | 26 |
| 1943 | 1981 | C22 H25 F2 N5 O4 | 462 | 9.3* | 41 |
| 1944 | 1982 | C23 H25 F2 N5 O2 | 442 | 6.0* | 27 |
| 1945 | 1983 | C25 H32 F2 N4 O2 | 459 | 8.3* | 37 |
| 1946 | 1984 | C22 H26 Br I N4 O2 | 585 | 9.7* | 36 |
| 1947 | 1985 | C23 H29 I N4 O3 | 537 | 9.2* | 36 |
| 1948 | 1986 | C22 H27 I N4 O3 | 523 | 5.8* | 23 |
| 1949 | 1987 | C23 H27 I N4 O4 | 551 | 8.2* | 32 |
| 1950 | 1988 | C25 H31 I N4 O2 | 547 | 6.7* | 26 |

| | | | | | |
|------|------|------------------------|-----|-------|-----|
| 1951 | 1989 | C23 H29 I N4 O2 S | 553 | 6.4* | 25 |
| 1952 | 1990 | C24 H31 I N4 O2 | 535 | 7.2* | 29 |
| 1953 | 1991 | C24 H29 I N4 O3 | 549 | 5.6* | 22 |
| 1954 | 1992 | C24 H31 I N4 O2 | 535 | 6.2* | 25 |
| 1955 | 1993 | C22 H26 I N5 O4 | 552 | 10.2* | 40 |
| 1956 | 1994 | C23 H29 I N4 O2 | 521 | 7.5* | 30 |
| 1957 | 1995 | C23 H26 I N5 O2 | 532 | 6.8* | 27 |
| 1958 | 1996 | C25 H33 I N4 O2 | 549 | 7.1* | 28 |
| 1959 | 1997 | C25 H33 I N4 O2 | 549 | 3.0* | 12 |
| 1960 | 1998 | C22 H25 Br Cl N3 O2 | 478 | 7.6* | 39 |
| 1961 | 1999 | C23 H28 Cl N3 O3 | 430 | 7.0* | 39 |
| 1962 | 2000 | C22 H25 Cl F N3 O2 | 418 | 14.1 | 102 |
| 1963 | 2001 | C22 H26 Cl N3 O3 | 416 | 6.3* | 36 |
| 1964 | 2002 | C23 H26 Cl N3 O4 | 444 | 7.1* | 39 |
| 1965 | 2003 | C25 H30 Cl N3 O2 | 440 | 15.3 | 105 |
| 1966 | 2004 | C23 H28 Cl N3 O2 S | 446 | 8.4* | 45 |
| 1967 | 2005 | C24 H30 Cl N3 O2 | 428 | 7.4* | 41 |
| 1968 | 2006 | C24 H30 Cl N3 O2 | 428 | 13.8 | 98 |
| 1969 | 2007 | C22 H25 Cl N4 O4 | 445 | 16.0 | 109 |
| 1970 | 2008 | C23 H28 Cl N3 O2 | 414 | 14.1 | 103 |
| 1971 | 2009 | C23 H25 Cl N4 O2 | 425 | 14.8 | 106 |
| 1972 | 2010 | C25 H32 Cl N3 O2 | 442 | 14.5 | 99 |
| 1973 | 2011 | C25 H32 Cl N3 O2 | 442 | 14.5 | 99 |
| 1974 | 2012 | C22 H24 Br2 Cl N3 O2 | 558 | 12.8* | 58 |
| 1975 | 2013 | C23 H27 Br Cl N3 O3 | 508 | 8.6* | 42 |
| 1976 | 2014 | C22 H25 Br Cl N3 O3 | 494 | 6.0* | 30 |
| 1977 | 2015 | C23 H25 Br Cl N3 O4 | 522 | 8.4* | 40 |
| 1978 | 2016 | C25 H29 Br Cl N3 O2 | 518 | 17.6 | 103 |
| 1979 | 2017 | C23 H27 Br Cl N3 O2 S | 524 | 17.1 | 99 |
| 1980 | 2018 | C24 H29 Br Cl N3 O2 | 506 | 14.7 | 88 |
| 1981 | 2019 | C24 H27 Br Cl N3 O3 | 520 | 8.0* | 38 |
| 1982 | 2020 | C24 H29 Br Cl N3 O2 | 506 | 14.7 | 88 |
| 1983 | 2021 | C22 H24 Br Cl N4 O4 | 523 | 12.0* | 57 |
| 1984 | 2022 | C23 H27 Br Cl N3 O2 | 492 | 8.5* | 42 |
| 1985 | 2023 | C23 H24 Br Cl N4 O2 | 503 | 6.3* | 31 |
| 1986 | 2024 | C25 H31 Br Cl N3 O2 | 520 | 9.6* | 46 |
| 1987 | 2025 | C25 H31 Br Cl N3 O2 | 520 | 15.0 | 87 |
| 1988 | 2026 | C22 H23 Br Cl F2 N3 O2 | 514 | 15.8 | 93 |
| 1989 | 2027 | C22 H26 Br2 N4 O2 | 537 | 10.7* | 42 |

| | | | | | |
|------|------|---------------------|-----|------|----|
| 1990 | 2028 | C23 H29 Br N4 O3 | 489 | 8.5* | 36 |
| 1991 | 2029 | C22 H27 Br N4 O3 | 475 | 7.5* | 32 |
| 1992 | 2030 | C23 H27 Br N4 O4 | 503 | 6.8* | 28 |
| 1993 | 2031 | C25 H31 Br N4 O2 | 499 | 6.2* | 26 |
| 1994 | 2032 | C24 H29 Br N4 O3 | 501 | 8.9* | 37 |
| 1995 | 2033 | C24 H31 Br N4 O2 | 487 | 9.1* | 39 |
| 1996 | 2034 | C22 H26 Br N5 O4 | 504 | 6.4* | 26 |
| 1997 | 2035 | C23 H29 Br N4 O2 | 473 | 6.5* | 28 |
| 1998 | 2036 | C23 H26 Br N5 O2 | 484 | 6.3* | 27 |
| 1999 | 2037 | C25 H33 Br N4 O2 | 501 | 5.4* | 22 |
| 2000 | 2038 | C22 H25 Br F2 N4 O2 | 495 | 5.4* | 23 |

*トリフルオロ酢酸塩の収率。

[実施例 2001] 1-(3-カルバモイルベンジル)-4-[N-(3-ト
リフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(化合物番

5 号924)の合成

EDCI (10. 7 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (7. 5 mg)、トリエチルアミン (15. 4 mg)、0. 5M NH₃のジオキサン溶液 (0. 1 mL、0. 05 mmol)、およびDMF (0. 5 mL) を、1-(3-カルボキシベンゾイル)-4-[N-(3-トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン (19. 4 mg、0. 041 mmol) のクロロホルム溶液 (2. 5 mL) の溶液に加え、25°Cで20時間振とうし、2M NaOH水溶液 (2 × 2 mL) と食塩水 (1 mL) にて洗浄した。PTFE膜フィルターによる濾過後、溶媒を減圧下に除去し、1-(3-カルバモイルベンジル)-4-[N-(3-トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン (化合物番号924) を黄白色の固体として得た (17. 9 mg、92%)。純度はRPLC/MSにて求めた (89%)。ESI/MS m/e 447. 3 (M⁺+H、C₂₄H₂₇F₃N₄O₃)

[実施例 2002] 1-(4-カルバモイルベンジル)-4-[N-(3-ト
リフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(化合物番

20 号925)の合成

化合物番号925は、対応する原料および反応剤を用いて実施例2001の方法に従って合成した。14. 2 mg、72%。純度はRPLC/MSにて求めた (8

6%）。ESI/MS m/e 447 ($M^+ + H$ 、 $C_{24}H_{27}F_3N_4O_3$)

[実施例 2003] 1-(4-アミノベンジル)-4-[N-(3-トリフルオロメチル)ベンゾイル]グリシルアミノメチル]ピペリジン(化合物番号 516)の合成

5 1-(4-ニトロベンジル)-4-[N-(3-トリフルオロメチル)ベンゾイル]グリシルアミノメチル]ピペリジン(22.4mg、0.047mmol)のエタノール(3mL)溶液を、25°Cにおいて、5%パラジウム炭素(10mg)の存在下に1時間、1気圧の水素雰囲気下で水素化した。触媒を濾過により除去し、エタノール(5mL)で洗浄した。濾液をまとめて、濃縮することにより、

10 1-(4-アミノベンジル)-4-[N-(3-トリフルオロメチル)ベンゾイル]グリシルアミノメチル]ピペリジン(化合物番号 516)を黄白色の固体として得た(20.1mg、96%)。純度はRPLC/MSにて求めた(99%)。ESI/MS m/e 449.1 ($M^+ + H$ 、 $C_{23}H_{27}F_3N_4O_2$)

[実施例 2004-2005]

15 化合物番号 517 と 518 を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例 2003 の方法に従って合成した。ESI/MS データおよび最終工程の収量および収率を表 49 にまとめた。

表 49

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|-------------------------|------------|---------|--------|
| 2004 | 517 | $C_{23}H_{27}F_3N_4O_2$ | 449 | 26.5 | 78 |
| 2005 | 518 | $C_{23}H_{27}F_3N_4O_2$ | 449 | 25.3 | 71 |

20

[実施例 2006] 1-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンジル]-4-[N-(3-トリフルオロメチル)ベンゾイル]グリシルアミノメチル]ピペリジン(化合物番号 519)の合成

EDCI(4.7mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物(3.3mg)、トリエチルアミン(2.5mg)、および安息香酸(3.0mg)を、1-(4-アミノベンジル)-4-[N-(3-トリフルオロメチル)ベンゾイル]グリシルアミノメチル]ピペリジン(10.1mg、0.023mmol)のジクロロメタン溶液(2.5mL)に加え、25°Cで16時間振とうした。反応混

合物を2M NaOH水溶液(2mL×2)と食塩水(1mL)にて洗浄した後、PTFE膜フィルターにより濾過し、溶媒を減圧下に留去することにより、黄色油状体を得た。これを分取TLC(SiO₂、10%メタノール/ジクロロメタン)にて精製し、1-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンジル]-4-[N-(3-トリフルオロメチル)ベンゾイル]グリシルアミノメチルピペリジン(化合物番号519)を無色の油状体として得た(4.6mg、36%)。純度はRPLC/MSにて求めた(99%)。ESI/MS m/e 553.2(M⁺+H、C₃₀H₃₁F₃N₄O₃)

[実施例2007] 1-[4-(ピペリジノカルボニル)ベンジル]-4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチルピペリジン(化合物番号1572)の合成

ピペリジン(0.048mg)、ジイソプロピルカルボジイミド(0.45mmol)のDMF溶液(0.15mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水化物(0.45mmol)のDMF溶液を、1-(4-カルボキシベンジル)-4-[N-(3-トリフルオロメチル)ベンゾイル]グリシルアミノメチルピペリジン(0.040mmol)のDMF(1.0mL)溶液に加え、室温で17時間振とう後、VarianTM SCXカラムに負荷し、クロロホルム/メタノール=1:1(5mL)およびメタノール(5mL)にて洗浄した。生成物を2M NH₃のメタノール(5mL)溶液で溶出し、濃縮して1-[4-(ピペリジノカルボニル)ベンジル]-4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチルピペリジン(化合物番号1572)を得た(14.3mg、66%)。純度はRPLC/MSにて求めた(99%)。ESI/MS m/e 545(M⁺+H、C₂₉H₃₅F₃N₄O₃)

[実施例2008-2015]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例2007の方法に従って合成した。ESI/MSデータおよび最終工程の収量および収率を表50にまとめた。

表 50

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|-----|-------|-----|------------|---------|--------|
|-----|-------|-----|------------|---------|--------|

| | | | | | |
|------|------|---------------------|-----|------|----|
| 2008 | 1573 | C31 H33 F3 N4 O4 | 583 | 17.6 | 76 |
| 2009 | 1574 | C31 H33 F3 N4 O3 | 567 | 18.8 | 83 |
| 2010 | 1575 | C30 H30 Cl F3 N4 O3 | 587 | 3.2 | 14 |
| 2011 | 1576 | C28 H33 F3 N4 O4 | 547 | 21.1 | 97 |
| 2012 | 1577 | C26 H31 F3 N4 O4 | 521 | 5.1 | 24 |
| 2013 | 1578 | C31 H33 F3 N4 O3 | 567 | 16.9 | 75 |
| 2014 | 1579 | C31 H33 F3 N4 O3 | 567 | 6.0 | 26 |
| 2015 | 1580 | C29 H35 F3 N4 O3 | 545 | 15.1 | 69 |

[実施例2016] 1-[4-(クロロホルミル)ベンジル]-4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジンの合成

5 1-(4-カルボキシベンジル)-4-[N-(3-トリフルオロメチル)ベンゾイル]グリシル]アミノメチル]ピペリジン(240mg)と塩化チオニル(1mL)の混合物を室温で12時間攪拌した後、余分の塩化チオニルを減圧下に除去することにより、1-[4-(クロロフルミル)ベンジル]-4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジンを得た。この酸塩化物は、それ以上精製することなく用いた。

[実施例2017] 1-[4-[N-(2-メトキシエチル)カルバモイル]ベンジル]-4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(化合物番号1612)の合成

15 1-[4-(クロロホルミル)ベンジル]-4-[N-(3-トリフルオロメチル)ベンゾイル]グリシル]アミノメチル]ピペリジン(0.042mmol)、2-メトキシエチルアミン(3.8mg、0.050mmol)、ピペリジノメチルポリスチレン(46mg)、およびジクロロメタン(1.5mL)の混合物を室温で17時間攪拌した。水(0.020mL)を加え、混合物を30分攪拌した後、メタノール(1mL)を加え、混合物をVarian™ SCXカラムに負荷し、メタノール(10mL)にて洗浄した。生成物を、2M NH₃のメタノール溶液で溶出し、濃縮することにより、1-[4-[N-(2-メトキシエチル)カルバモイル]ベンジル]-4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジン(化合物番号1612)を得た(26.7mg、100%)。純度はRPLC/MSにて求めた(92%)。ESI/MS m/

e 535.2 ($M^+ + H$ 、 $C_{27}H_{33}F_3N_4O_4$)

[実施例 2018-2020]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて実施例 2017 に従って合成した。必要であれば、分取 TLC によって精製し、目的物を得た。ESI/MS データ、収量、および収率を表 51 にまとめた。

表 51

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|-----------------------------|------------|---------|--------|
| 2018 | 1610 | $C_{31}H_{30}F_6N_4O_3$ | 621.2 | 4.4 | 14 |
| 2019 | 1611 | $C_{30}H_{29}Cl_2F_3N_4O_3$ | 621.2 | 35.7 | 定量的 |
| 2020 | 1613 | $C_{32}H_{35}F_3N_4O_3$ | 581.2 | 29.9 | 定量的 |

[実施例 2021] 4-[N-[5-ブロモ-2-(メチルアミノ)ベンゾイル]グリシル]アミノメチル-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(化合物番号 1427)の合成

4-[N-(2-アミノ-5-ブロモベンゾイル)グリシル]アミノメチル-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(化合物番号 1042) (50 mg、0.10 mmol) のオルト蟻酸トリエチル (6.5 mL) 溶液を 150°C で 17 時間攪拌した。濃縮により黄色固体を得た。この黄色固体のエタノール (3 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (7.6 mg、0.2 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。得られた白色沈殿をジクロロメタンに溶解し、溶液を 1M NaOH 水溶液 (2 mL) にて洗浄した。有機層を分離し、 K_2CO_3 で乾燥し、濾過、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、20%メタノール/クロロホルム) によって精製し、4-[N-[5-ブロモ-2-(メチルアミノ)ベンゾイル]グリシル]アミノメチル-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(化合物番号 1427)を得た (40 mg、80%)。純度は RPLC/MS にて求めた (100%)。ESI/MS m/e 505 ($M^+ + H$ 、 $C_{23}H_{28}BrClF_6N_4O_2$)

[実施例 2022] 4-[N-[5-ブロモ-2-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]グリシル]アミノメチル-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(化合物番号 1428)の合成

シアノ水素化ホウ素ナトリウム (26 mg、0.42 mmol) と酢酸 (14 L)

) を、4-[N-(2-アミノ-5-ブロモベンゾイル)グリシル]アミノメチル-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(化合物番号1042)(6.7mg、0.14mmol)、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.112mL、1.4mmol)、アセトニトリル(2mL)、およびメタノール(1.5mL)の混合物に5加え、50°Cで30時間攪拌した後、1M NaOH水溶液およびジクロロメタンを加えた。水層を分離し、有機層をK₂CO₃で乾燥、濾過、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、20%メタノール/酢酸エチル)により精製し、4-[N-[5-ブロモ-2-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]グリシル]アミノメチル-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(化合物番号1428)を得た(6.0mg、82%)。純度はRPLC/MSにて求めた(100%)。ESI/MS m/e 523 (M⁺+H, C₂₄H₃₀BrClF₆N₄O₂)

[実施例2023] 4-[N-[5-ブロモ-2-(メチルスルホニルアミノ)ベンゾイル]グリシル]アミノメチル-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(化合物番号1581)の合成

15 4-[N-[2-アミノ-5-ブロモベンゾイル]グリシル]アミノメチル-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(2.5mg、0.05mmol)、メタノスルホニルクロリド(0.0045mL)、トリエチルアミン(0.026mL)、およびジクロロメタン(2mL)の混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)で精製し、VarianTM SCXカラムに負荷し、メタノール(5mL)にて洗浄した。生成物を、0.1M HClのメタノール(5mL)溶液で溶出し、濃縮して4-[N-[5-ブロモ-2-(メチルスルホニルアミノ)ベンゾイル]グリシル]アミノメチル-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(化合物番号1581)を得た(5.4mg、19%)。ESI/MS m/e 573.0 (M⁺+H, C₂₃H₂₈BrClN₄O₄S)

20 25 [実施例2024] 4-[N-[5-ブロモ-2-(ビス(メチルスルホニル)アミノ)ベンゾイル]グリシル]アミノメチル-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(化合物番号1582)の合成

30 1-(4-クロロベンジル)-4-[N-[2-アミノ-5-ブロモベンゾイル]グリシル]アミノメチルピペリジン(5.7mg、0.10mmol)、メタノスルホニルクロリド(0.018mL、0.024mL)、トリエチルアミン(0.068mL)、およびジクロロメタン(2mL)の混合物を室温で8時間攪拌

した。1M NaOH水溶液(1mL)を加え、ジクロロメタン(2mL×3)にて抽出した。抽出液を合わせて、K₂CO₃で乾燥、濾過、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂)により精製し、4-[N-[5-プロモ-2-(ビス(メチルスルホニル)アミノ)ベンゾイル]グリシル]アミノメチル]-1-(4-クロロベンジル)ピペリジン(化合物番号1582)を得た(40mg、62%)。

ESI/MS m/e 651 (M⁺+H, C₂₄H₃₀BrC1N₄O₆S₂)

[実施例2025] ヨウ化1-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4-[N-[3-トリフルオロメチル]ベンゾイル]グリシル]アミノメチル]ピペリジニウム(化合物番号461のヨウ化メチルアンモニウム塩)の合成

10 4-[N-[3-トリフルオロメチル]ベンゾイル]グリシル]アミノメチル]ピペリジン(30mg、0.087mmol)のアセトニトリル(1.0mL)溶液と(ピペリジノメチル)ポリスチレン(80mg、2.7mmol塩基/g樹脂)を、4-クロロベンジルクロリド(11.7mg、0.073mmol)のクロロホルム(1.0mL)溶液に加え、60°Cで2時間攪拌した。フェニルイソシアネート(10.4mg、0.087mmol)を、室温まで冷却した反応混合物に加え、25°Cで1時間攪拌した後、VarianTM SCXカラムに負荷し、メタノール(20mL)にて洗浄した。生成物を、2M NH₃のメタノール(6mL)溶液で溶出し、濃縮しすることにより、1-(4-クロロベンジル)-4-[N-[3-トリフルオロメチル]ベンゾイル]グリシル]アミノメチル]ピペリジンを無色の油状体として得た。

ヨウ化メチル(28mg、0.20mmol)を1-(4-クロロベンジル)-4-[N-[3-トリフルオロメチル]ベンゾイル]グリシル]アミノメチル]ピペリジンのアセトニトリル(2.0mL)溶液に加え、この反応混合物を70°Cで4時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、ヨウ化1-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4-[N-(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)グリシル]アミノメチル]ピペリジニウムを黄色油状体として得た(31.7mg、71%)。

純度はRPLC/MSにて求めた(99%)。ESI/MS m/e 482.1 (M⁺+H, C₂₄H₂₈C1F₃N₃O₂)

[実施例2026] 1-(4-クロロベンジル)-4-[N-メチル-N-[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]グリシル]アミノメチル]ピペリジン(化合物番号520)の合成

ホルムアルデヒド水溶液 (108 mg、1. 33 mmol、37 wt%) を 1-(4-クロロベンジル)-4-(アミノメチル)ピペリジン (318 mg、1. 33 mmol) と NaBH₃CN (668 mg) の 10% 酢酸/メタノール (3 mL) 溶液に加え、25°Cで1時間攪拌した。反応混合物を Dowex™ 50Wx2 カラム (10 mL) に負荷し、メタノール (20 mL) にて洗浄した。生成物を、2 M NH₃ のメタノール (6 mL) 溶液で溶出し、濃縮して 1-(4-クロロベンジル)-4-[(メチルアミノ) メチル] ピペリジンを無色の油状体として得、これを精製せずに用いた。

EDCI (85 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (60 mg) を、1-(4-クロロベンジル)-4-[(メチルアミノ) メチル] ピペリジン (111 mg、0. 44 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に加え、25°Cで1時間攪拌後、2M NaOH (2 mL × 2) 水溶液で洗浄した。PTFE 膜フィルターで濾過後、溶媒を減圧下に除去して黄色油状体を得、これを分取TLC にて精製し、1-(4-クロロベンジル)-4-[N-メチル-N-[N-(3-トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノメチル] ピペリジン (化合物番号 520) を黄白色油状体として得た (14. 0 mg、3. 4%)。純度は RPLC/MS にて求めた (99%)。ESI/MS m/e 482. 1 (M⁺+H⁺)、C₂₄H₂₇C₁F₃N₃O₂)

[参考例 3.7] 3-アミノホモピペリジンの合成

DL-α-アミノ-ε-カプロラクタム (2 g、16 mmol) の THF (70 mL) 溶液に、1M BH₃-THF 溶液 (80 mL) を加え、3時間還流した。2 M 塩酸 (50 mL) を加え、反応をさらに1時間加熱、還流し、その後 25°C に冷却した。反応物を 4M NaOH 溶液を加えてアルカリ性とし (pH 10)、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、濃縮することにより、目的物を得た (990 mg、54%)。これをそれ以上精製することなく使用した。

[参考例 3.8] 3-アミノ-1-(4-クロロベンジル)ホモピペリジンの合成

3-アミノホモピペリジン (1. 71 g、15 mmol) のアセトニトリル (4. 5 mL) 溶液に、p-クロロベンジルクロリド (463 mg、2. 9 mmol) と K₂CO₃ (828 g、6 mmol) を加え、70°Cで9時間加熱攪拌した。25°C に冷却し、濃縮して黄色固体を得た。残査を H₂O (5 mL) と酢酸エチル (50 mL)

L) の間に分配し、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせて食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$)、濃縮した。得られた黄色油状物をクロマトグラフィー (SiO_2 、5-20%メタノール/ジクロロメタン勾配溶出) にて精製し、目的物を黄色油状体として得た (639 mg, 93%)。

5 [実施例 2027] 1-(4-クロロベンジル)-3-[4-ベンゾイルブチリル]アミノ]ホモピペリジン (化合物番号 994) の合成

3-アミノ-1-(4-クロロベンジル)ホモピペリジン (24 mg, 0.10 mmol) および4-ベンゾイルブチル酸 (1.2 当量) のクロロホルム (1 mL) の溶液に、EDCI (23 mg)、HOBT (16.2 mg)、およびトリエチルアミン (15.2 μ L) を加え、25°Cで16時間攪拌した。この反応混合物をジクロロメタン (0.5 mL) にて希釈し、PTFE膜にて濾過し、濃縮して1-(4-クロロベンジル)-3-[4-ベンゾイルブチリル]アミノ]ホモピペリジン (化合物番号 994)を得た (43 mg, 99%)。純度はRPLC/MSにて求めた (98%)。ESI/MS m/e 413 ($M^+ + H$, $C_{24}H_{29}ClN_2O_2$)

15 O_2)

[実施例 2028-2042]

本発明で用いる化合物を、それぞれ対応する原料および反応剤を用いて、実施例 2027 に従って合成した。必要であれば、クロマトグラフィー (HPLC-C₁₈) によって精製し、目的物をTFA塩として得た。ESI/MSデータ、収量、および收率を表52にまとめた。

表 52

| 実施例 | 化合物番号 | 分子式 | ESI/MS m/e | 収量 (mg) | 収率 (%) |
|------|-------|---------------------------|--------------|---------|--------|
| 2028 | 943 | $C_{23}H_{25}ClF_3N_3O_2$ | 468 | 6 | 28 |
| 2029 | 944 | $C_{23}H_{28}ClN_3O_2$ | 414 | 5 | 29 |
| 2030 | 945 | $C_{22}H_{25}ClN_4O_4$ | 445 | 6 | 30 |
| 2031 | 946 | $C_{23}H_{27}ClN_4O_4$ | 459 | 5 | 24 |
| 2032 | 947 | $C_{25}H_{31}ClN_2O_4$ | 459 | 4 | 20 |
| 2033 | 948 | $C_{24}H_{29}Cl_2N_3O_2$ | 462 | 6 | 32 |
| 2034 | 949 | $C_{25}H_{32}ClN_3O_2$ | 442 | 6 | 31 |
| 2035 | 988 | $C_{23}H_{25}ClF_3N_3O_2$ | 468 | 45 | 92 |
| 2036 | 989 | $C_{23}H_{28}ClN_3O_3$ | 430 | 44 | 97 |

| | | | | | |
|------|-----|------------------|-----|----|----|
| 2037 | 990 | C22 H26 Cl N3 O2 | 400 | 41 | 99 |
| 2038 | 991 | C23 H27 Cl N2 O2 | 399 | 41 | 97 |
| 2039 | 992 | C25 H31 Cl N2 O4 | 459 | 47 | 98 |
| 2040 | 993 | C25 H31 Cl N2 O2 | 427 | 44 | 98 |
| 2041 | 995 | C25 H31 Cl N2 O3 | 443 | 44 | 95 |
| 2042 | 996 | C24 H31 Cl N4 O2 | 443 | 5* | 11 |

* トリフルオロ酢酸塩の収率。

[実施例 2043] T H P - 1 細胞へのM I P - 1 α 結合に対する被験化合物の阻害能の測定

5 ヒト前単球白血病細胞であるT H P - 1 細胞を、 1×10^7 個/ mL になるようにアッセイバッファー (R P M I - 1 6 4 0 (G i b c o - B R L社製) に 0. 1 % B S A、2 5 mM H E P E Sを加え pH 7. 4 に調整したもの) に懸濁し、細胞懸濁液とした。被験化合物をアッセイバッファーで希釈した溶液を、被験化合物溶液とした。ヨウ素標識されたヒトM I P - 1 α (D u P o n t N E N社製) 2 10 5. 0 n C i / mL になるようにアッセイバッファーで希釈した溶液を標識リガンド溶液とした。9 6 ウエルフィルタープレート (ミリポア社製) に、1 ウエルあたり被験化合物 2 5 μ L、標識リガンド溶液 2 5 μ L、細胞懸濁液 5 0 μ L の順番に分注し攪拌後 (反応溶液 1 0 0 μ L) 、1 8 °C で 1 時間インキュベートした。

反応終了後、反応液をフィルター濾過し、フィルターを冷P B S 2 0 0 μ L で 2 15 回洗浄した (冷P B S 2 0 0 μ L 加えた後、濾過) 。フィルターを風乾後、液体シンチレーターを 1 ウエルあたり 2 5 μ L ずつ加え、フィルター上の細胞が保持する放射能をトップカウント (パックカード社製) で測定した。

試験化合物の代わりに、非標識ヒトM I P - 1 α (P e p r o t e c h 社製) 1 20 0 0 n g を添加したときのカウントを非特異的吸着として差し引き、被験化合物を何も添加しないときのカウントを 1 0 0 % としてヒトM I P - 1 α のT H P - 1 細胞への結合に対する被験化合物の阻害能を算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - (A - B) / (C - B)] \times 100$$

(A : 試験化合物添加時のカウント、B : 非標識ヒトM I P - 1 α 1 0 0 n g 添加時のカウント、C : [125 I] 標識ヒトM I P - 1 α のみ添加したときのカウント)

25 本発明の有効成分である環状アミン誘導体の阻害能を測定したところ、例えば下記の化合物は、2 μ M または 1 0 μ M の濃度において、それぞれ 2 0 - 5 0 %、5 0

%—80%、および>80%の阻害能を示した。

10 μMの濃度において20%—50%の阻害能を示した化合物：

化合物番号29、37、41、45、46、47、50、82、85、107、1
20、134、214、217、218、220、222、225、226、22
5 7、228、229、230、231、233、234、236、237、238
、333、334、335、336、338、340、342、347、348、
349、350、352、357、359、361、366、372、374、3
75、376、380、382、383、385、470、471、472、47
3、474、483、484、488、489、491、497、499、500
10 、502、506、508、510、514、515、518、524、543、
553、554、555、556、563、571、575、576、578、5
79、580、583、586、587、588、590、591、592、59
5、596、598、603、610、611、612、614、624、625
、626、629、635、638、639、640、641、642、643、
15 644、646、647、648、649、652、653、658、659、6
60、665、666、669、671、675、677、679、681、68
2、684、691、695、696、700、702、704、706、711
、712、714、717、721、723、724、726、727、728、
729、731、737、739、740、741、742、744、746、7
20 65、767、772、773、774、775、776、780、781、78
5、786、787、788、790、791、792、793、795、796
、797、798、805、806、807、810、813、820、821、
822、824、825、827、829、830、833、834、837、8
38、844、853、855、873、877、878、880、882、88
25 7、888、891、894、901、903、904、905、911、929
、932、933、935、938、940、948、993、996、1006
、1018、1026、1028、1035、1048、1053、1054、1
055、1056、1068、1070、1071、1072、1073、107
5、1076、1081、1763、1764

30 10 μMの濃度において50%—80%の阻害能を示した化合物：

化合物番号1、2、3、4、7、13、22、23、24、25、27、31、3

2、38、48、83、119、121、123、131、215、216、22
1、235、337、351、354、358、362、363、365、367
、368、369、373、378、381、384、458、459、463、
465、466、467、468、478、479、480、482、485、4
5 86、487、492、493、494、495、496、498、501、50
3、504、507、511、512、513、520、523、527、529
、530、531、532、533、534、535、536、537、538、
539、540、541、542、545、546、547、548、549、5
50、551、552、558、559、560、561、562、565、56
10 7、568、569、570、572、573、574、577、581、582
、594、597、599、600、602、604、606、607、608、
609、613、615、616、618、619、620、621、628、6
30、631、632、633、634、636、637、645、651、65
4、655、657、661、662、664、673、674、676、678
15 、680、683、685、687、688、689、693、703、705、
707、708、709、710、713、716、718、719、720、7
25、730、732、733、734、735、736、749、750、75
1、752、753、754、756、758、760、762、763、764
、766、768、769、770、771、777、778、779、784、
20 794、799、800、802、804、808、809、811、812、8
15、816、819、828、831、832、835、836、839、84
0、845、846、847、848、850、851、854、857、858
、859、860、861、862、863、865、866、867、868、
872、874、876、886、899、910、942、998、1004、
25 1005、1007、1013、1015、1016、1017、1019、10
20、1021、1022、1024、1030、1037、1042、1043
、1044、1045、1046、1047、1049、1050、1052、1
059、1060、1061、1067、1069、1074、1078、107
9、1080、1766
30 10 μMの濃度において>80%の阻害能を示した化合物：
化合物番号461、464、469、481、490、505、509、521、

526、528、544、564、566、601、605、617、622、6
23、627、650、656、663、668、672、686、690、69
2、694、715、743、747、748、755、757、759、761
、782、783、803、814、817、818、826、849、856、
5 864、869、870、871、999、1000、1001、1002、10
03、1008、1009、1010、1011、1012、1023、1029
、1031、1032、1033、1034、1036、1038、1039、1
040、1041、1051、1057、1058、1062、1063、106
4、1065、1066、1082、1083

10 2 μMの濃度において20%–50%の阻害能を示した化合物：

化合物番号1042、1043、1244、1245、1416、1435、14
36、1438、1441、1480、1570、1583、1584、1589
、1590、1594、1595、1601、1660、1672、1687、1
724、1779、1780、1787、1795、1796、1798、179
15 9、1802、1893、1894、1898、1900、1915、1919、
1920、2092、2096、2098、2100

2 μMの濃度において50%–80%の阻害能を示した化合物：

化合物番号1190、1414、1600、2091、2094、2095

2 μMの濃度において>80%の阻害能を示した化合物：

20 化合物番号2093、2097、2099、2103、2104

[実施例2044] THP-1細胞へのMCP-1の結合に対する阻害能の測定

1. ヒトMCP-1遺伝子含有組換えバキュロウィルスの作製

公知のヒトMCP-1遺伝子配列（例えばYoshimura, T. et al. Febs Letters 1
989, 244, 487-493など参照）に基づき制限酵素認識部位を付加したDNA合成プライ
25 マーを2種類（5'-CACTCTAGACTCCAGCATGA-3' および5'-
TAGCTGCAGATTCTTGGGTTG-3'）を用いて、ヒト血管内皮細胞
(クラボー社より購入)由来cDNAをPCR法により增幅し、制限酵素（Pst
I およびXba I）切断後、トランスファーベクターpVL1393 (Invit
rogen社製)に組み込んだ。かかるベクターと感染性バキュロウィルスをSf
30 -9昆虫細胞にコトランスクレクトし、その上清からplaquer assay法によりヒ
トMCP-1遺伝子組換えバキュロウィルスを単離した。

2. [¹²⁵I] 標識バキュロウィルス発現ヒトMCP-1の取得

ISHII、K. らの方法 (Biochemical and Biophysical Research Communications 1995, 206, 955-961参照) に従い、Sf-9 昆虫細胞 5×10^6 個に、上記ヒトMCP-1 遺伝子組換えバキュロウィルス 5×10^7 PFU (plaques forming units) を感染させ、EX-CELL 401 培地にて 7 日間培養し、得られた培養上清をヘパリンセファロースカラム (ファルマシア社製) でアフィニティー精製した後、逆相HPLC (Vydac C18 カラム) に付し、精製ヒトMCP-1を得た。得られた精製ヒトMCP-1につき、アマシャム社に蛋白標識を依頼し、ボルトン・ハンター法により作製された [¹²⁵I] 標識バキュロウィルス発現ヒトMCP-1を得 (比活性: 2000 Ci/mmol)、以下の試験に用いた。

3-1. [¹²⁵I] 標識バキュロウィルス発現ヒトMCP-1のTHP-1細胞への結合に対する阻害能の測定 (方法 1)

ヒト前単球由来白血病細胞である THP-1 細胞を 1×10^7 個/mL になるよう アッセイバッファー (RPMI-1640 (Gibco-BRL社製) に 0.1% BSA、25 mM HEPES を加え、pH 7.4 に調整したもの) に懸濁し細胞懸濁液とした。被験化合物をアッセイバッファーで希釈した溶液を被験化合物溶液とした。上述の [¹²⁵I] 標識バキュロウィルス発現ヒトMCP-1を $1 \mu\text{Ci}/\text{mL}$ になるようにアッセイバッファーで希釈した溶液を標識リガンド溶液とした。96 ウエルフィルタープレート (ミリポア社製) に、1 ウエルあたり被験化合物溶液 $25 \mu\text{L}$ 、標識リガンド溶液 $25 \mu\text{L}$ 、細胞懸濁液 $50 \mu\text{L}$ の順番に分注し、攪拌後 (反応溶液 $100 \mu\text{L}$)、 18°C で 1 時間インキュベートした。

反応終了後、反応液をフィルター濾過し、フィルターを冷 PBS $200 \mu\text{L}$ で 2 回洗浄した (冷 PBS $200 \mu\text{L}$ を加えた後、濾過)。フィルターを風乾後、液体シンチレーターを 1 ウエルあたり $25 \mu\text{L}$ ずつ加え、フィルター上の細胞が保持する放射能をトップカウント (パックカード社製) で測定した。

被験化合物の代わりに上述のバキュロ発現ヒトMCP-1 (非標識) 100ng を添加した時のカウントを非特異的吸着として差し引き、被験化合物を何も添加しないときのカウントを 100% としてヒトMCP-1 の THP-1 細胞への結合に対する被験化合物の阻害能を算出した。

$$30 \quad \text{阻害率 (\%)} = \{1 - (A - B) / (C - B)\} \times 100$$

(A : 被験化合物添加時のカウント、B : 非標識ヒトMCP-1 100ng 添加

時のカウント、C : [^{125}I] 標識ヒトMCP-1のみ添加した時のカウント)

本発明の有効成分である環状アミン誘導体の阻害能を測定したところ、例えば下記の化合物は、 $1\ \mu\text{M}$ 、 $10\ \mu\text{M}$ 、または $100\ \mu\text{M}$ の濃度において、それぞれ $20\%-50\%$ 、 $50\%-80\%$ 、および $>80\%$ の阻害能を示した。

5 $100\ \mu\text{M}$ の濃度において $20\%-50\%$ の阻害能を示した化合物：

化合物番号3、6、11、15、16、19、28、44、88、92、94、104、111、112、124、125、133、219、220、224、228、236、338、343、346、347、348、349、362、363、367、368、371、373、381、618、847、849、850、

10 866、867、869、870、871、872、873

$100\ \mu\text{M}$ の濃度において $50\%-80\%$ の阻害能を示した化合物：

化合物番号1、8、10、12、18、21、26、30、33、35、39、84、89、90、91、96、97、98、99、100、101、103、106、108、109、110、116、122、126、216、218、221、225、226、231、330、332、333、334、337、341、342、350、352、354、356、359、360、361、364、366、374、375、379、382、462、463、464、557、686、840、841、842、843、844、845、846、848、862、863、864、865、868

20 $100\ \mu\text{M}$ の濃度において $>80\%$ の阻害能を示した化合物：

化合物番号2、4、5、7、13、14、17、20、22、23、24、25、27、29、31、32、34、36、38、40、41、42、43、45、46、47、48、49、50、83、85、86、95、102、105、107、113、114、115、119、120、121、123、127、128、

25 129、130、131、132、134、214、215、217、227、237、238、331、335、336、339、340、345、351、355、357、358、383、458、459、460、466、558、851、852、861、874

$10\ \mu\text{M}$ の濃度において $20\%-50\%$ の阻害能を示した化合物：

30 化合物番号12、18、30、34、40、42、43、51、52、53、54、55、56、57、59、60、64、66、75、76、77、78、79、

82、89、90、97、98、102、103、116、127、128、12
9、130、132、135、136、140、141、144、156、157
、159、160、161、162、163、166、167、168、169、
170、171、172、173、174、175、176、178、179、1
5 90、191、192、195、197、200、202、203、204、20
5、208、233、234、235、239、240、241、242、243
、245、247、249、250、255、263、264、269、274、
278、279、282、306、316、317、323、324、380、4
04、409、433、446、448、449、451、470、471、47
10 3、476、479、486、488、489、497、498、499、501
、504、507、508、509、510、512、514、516、519、
527、530、532、542、545、560、563、564、565、5
66、568、569、572、573、574、575、578、583、58
4、586、587、589、590、599、600、601、603、606
15 、612、613、620、621、622、624、625、627、629、
630、632、634、636、637、640、641、642、643、6
44、645、646、647、648、649、658、678、682、68
7、692、694、764、775、856、857、860、881、882
、883、884、890、892、899、900、903、905、907、
20 908、911、912、916、917、921、922、923、925、9
27、931、932、935、939、940、968、986、1039、1
041、1045、1047、1062、1063、1083

10 μMの濃度において50%–80%の阻害能を示した化合物：

化合物番号7、32、36、61、62、63、65、67、69、70、71、
25 72、73、74、81、91、105、114、121、123、134、13
7、138、139、146、147、148、149、151、154、165
、177、232、244、248、251、252、253、256、259、
261、266、267、276、286、292、293、295、301、3
05、307、310、314、315、320、322、328、434、43
30 5、436、437、439、440、443、447、450、452、453
、454、455、456、468、469、472、474、475、477、

478、480、481、482、483、485、490、493、494、5
00、505、511、517、520、529、534、540、543、54
4、548、555、556、561、562、570、576、579、611
、617、853、854、855、858、859、875、877、879、
5 880、885、886、887、888、891、894、895、904、9
06、909、910、913、914、918、928、930、933、93
7、938、945、970、1040、1044、1046

10 μ Mの濃度において>80%の阻害能を示した化合物：

化合物番号31、45、46、48、58、68、80、83、113、115、
10 142、143、145、150、152、265、268、272、275、2
83、285、287、288、290、291、294、296、297、30
2、308、309、313、321、325、326、358、438、441
、442、444、445、457、466、467、484、487、491、
492、495、496、503、518、537、538、547、554、8
15 76、878、919、929、943

1 μ Mの濃度において20%–50%の阻害能を示した化合物：

化合物番号1118、1121、1136、1143、1146、1158、11
59、1167、1170、1359、1361、1362、1363

1 μ Mの濃度において50%–80%の阻害能を示した化合物：

20 化合物番号1133、1134、1137、1141、1156、1161、11
62、1163、1164、1166

1 μ Mの濃度において>80%の阻害能を示した化合物：

化合物番号1147

3–2. [¹²⁵I] 標識バキュロウィルス発現ヒトMCP–1のTHP–1細胞への
25 結合に対する阻害能の測定（方法2）

ヒト前单球由来白血病細胞であるTHP–1細胞を 1×10^7 個/mLになるよう
にアッセイバッファー（5.0 mM HEPES、pH 7.4、1.0 mM CaC
l₂、5.0 mM MgCl₂、0.5% BSA）に懸濁し細胞懸濁液とした。被験
化合物をアッセイバッファーで希釈した溶液を被験化合物溶液とした。上述の [¹²⁵
30 I] 標識バキュロウィルス発現ヒトMCP–1を 1μ Ci/mLになるようにアッ
セイバッファーで希釈した溶液を標識リガンド溶液とした。96 ウエルフィルター

プレート（ミリポア社製）に、1 ウエルあたり被験化合物溶液 25 μL、標識リガンド溶液 25 μL、細胞懸濁液 50 μL の順番に分注し、攪拌後（反応溶液 100 μL）、18°Cで1時間インキュベートした。

反応終了後、反応液をフィルター濾過し、フィルターを冷 PBS 200 μL で
5 2回洗浄した（冷 PBS 200 μL を加えた後、濾過）。フィルターを風乾後、
液体シンチレーターを1 ウエルあたり 25 μL ずつ加え、フィルター上の細胞が保
持する放射能をトップカウント（パッカード社製）で測定した。被験化合物の代わ
りに上述のバキュロ発現ヒトMCP-1（非標識）100 ng を添加したときのカウン
10 トを 100% としてヒトMCP-1 の THP-1 細胞への結合に対する被験化合物
の阻害能を算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = \{ 1 - (A - B) / (C - B) \} \times 100$$

(A : 被験化合物添加時のカウント、B : 非標識ヒトMCP-1 100 ng 添加
時のカウント、C : [¹²⁵I] 標識ヒトMCP-1のみ添加した時のカウント)

15 本発明の有効成分である環状アミン誘導体の阻害能を測定したところ、例えば下
記の化合物は、0.2 μM、1 μM、または 10 μM の濃度において、それぞれ 20
- 50%、50%-80%、および >80% の阻害能を示した。

10 μM の濃度において 20%-50% の阻害能を示した化合物：

化合物番号 1560

20 10 μM の濃度において 50%-80% の阻害能を示した化合物：

化合物番号 1550

10 μM の濃度において >80% の阻害能を示した化合物：

化合物番号 541、1042、1043、1559

1 μM の濃度において 20%-50% の阻害能を示した化合物：

25 化合物番号 1098、1100、1101、1104、1105、1109、11
10、1116、1174、1175、1176、1178、1187、1188
、1189、1197、1198、1199、1200、1201、1202、1
209、1210、1211、1212、1222、1225、1229、123
0、1237、1238、1243、1250、1259、1261、1265、
30 1266、1272、1277、1282、1294、1299、1302、13
07、1315、1318、1319、1320、1329、1330、1335

、1336、1337、1343、1344、1353、1355、1356、1
357、1358、1368、1372、1385、1386、1392、140
0、1413、1422、1423、1425、1426、1429、1430、
1432、1437、1440、1445、1446、1447、1448、14
5 50、1452、1453、1455、1458、1459、1461、1463
、1464、1466、1468、1469、1470、1471、1474、1
479、1482、1485、1507、1508、1510、1511、151
2、1513、1514、1515、1516、1518、1519、1521、
1522、1524、1535、1538、1540、1542、1544、15
10 71、1573、1574、1575、1576、1577、1578、1579
、1580、1581、1582、1585、1587、1598、1602、1
603、1604、1609、1611、1612、1613、1614、161
5、1616、1617、1618、1622、1627、1630、1643、
1646、1662、1669、1716、1717、1723、1728、17
15 31、1733、1736、1739、1740、1747、1750、1755
、1757、1758、1759、1760、1761、1762、1769、1
770、1771、1772、1773、1774、1777、1783、178
4、1785、1791、1793、1904、1911、1917、2057、
2061、2063、2064、2065、2066、2067、2068、20
20 69、2071、2072、2073、2074、2075、2076、2080
、2081、2082、2110、2112、2123、2130、2131、2
139、2170、2180、2181、2182、2212、2216、221
7、2219、2220、2222、2224、2225、2228、2247、
2253、2254、2255、2256、2257

25 1 μMの濃度において50%～80%の阻害能を示した化合物：
化合物番号37、298、318、1084、1091、1103、1106、1
108、1111、1113、1114、1115、1138、1142、116
5、1179、1190、1192、1193、1195、1196、1204、
1205、1206、1207、1208、1245、1246、1255、12
30 57、1258、1262、1263、1293、1300、1342、1351
、1352、1354、1370、1371、1373、1375、1377、1

378、1380、1381、1383、1384、1391、1411、1412、1414、1417、1418、1419、1421、1424、1431、1436、1439、1449、1454、1456、1457、1460、1462、1472、1473、1487、1502、1504、1506、1517
5 、1525、1526、1527、1529、1530、1531、1532、1533、1534、1536、1537、1539、1541、1545、1593、1600、1601、1606、1608、1619、1620、1621、1623、1624、1625、1626、1628、1629、1645、1650、1654、1658、1663、1664、1665、1670、1671
10 、1672、1673、1675、1678、1679、1681、1684、1687、1688、1689、1690、1711、1712、1714、1718、1722、1725、1726、1727、1729、1730、1732、1734、1735、1737、1741、1742、1743、1744、1745、1746、1748、1751、1753、1754、1756、1779
15 、1781、1782、1786、1788、1789、1790、1792、1795、1797、1798、1800、1801、1804、1848、1862、1883、1885、1886、1887、1889、1893、1894、1903、1905、1910、1912、1913、1914、1918、1922、1976、1985、2027、2035、2062、2083、2084
20 、2088、2089、2090、2111、2124、2125、2126、2135、2167、2171、2175、2211、2221、2226、2231、2240

1 μMの濃度において>80%の阻害能を示した化合物：

化合物番号 299、311、312、329、1042、1043、1085、1119、1191、1203、1220、1228、1236、1244、1256、1288、1295、1308、1310、1376、1382、1393、1395、1415、1416、1420、1435、1438、1441、1480、1481、1570、1583、1584、1589、1590、1594、1595、1607、1634、1660、1661、1666、1668、1695、1696、1697、1698、1699、1701、1702、1703、1704、1705、1706、1707、1708、1709、1713、

1724、1749、1752、1775、1776、1778、1780、17
87、1794、1796、1799、1802、1803、1841、1869
、1870、1871、1872、1876、1877、1892、1896、1
897、1898、1899、1900、1901、1902、1906、190
5 7、1908、1909、1915、1916、1919、1920、1921、
2085、2086、2087、2113、2114、2118、2119、21
20、2121、2122、2127、2128、2129、2132、2133
、2136、2137、2138、2159、2161、2162、2169、2
172、2178、2179、2187、2189、2193、2210、221
10 3、2214、2215、2218、2227、2229、2230、2232、
2233、2235、2236、2237、2238、2241、2242、22
43、2244、2245、2246、2248、2249、2250、2251
、2252

0. 2 μMの濃度において20%–50%の阻害能を示した化合物：

15 化合物番号1680、1682、1686、1691、1694、1700、18
05、1810、1811、1812、1813、1815、1816、1817
、1818、1819、1820、1824、1825、1826、1827、1
828、1832、1833、1834、1835、1836、1839、184
0、1842、1843、1851、1852、1853、1854、1855、
20 1856、1858、1859、1860、1863、1864、1865、18
66、1868、1874、1878、1879、1880、1888、1890
、1891、1895、1926、1927、1928、1929、1930、1
934、1935、1937、1945、1946、1951、1952、195
3、1954、1959、1960、1961、1962、1966、1969、
25 1970、1971、1972、1973、1977、1978、1979、19
80、1981、1985、2014、2027、2028、2033、2035
、2039、2040、2041、2042、2044、2045、2046

0. 2 μMの濃度において50%–80%の阻害能を示した化合物：

化合物番号1677、1678、1679、1681、1687、1688、16
30 89、1690、1695、1697、1808、1809、1841、1848
、1861、1862、1869、1870、1871、1872、1873、1

876、1877、1883、1884、1885、1886、1887、1889、1893、1894、1976

0. 2 μ Mの濃度において>80%の阻害能を示した化合物：

化合物番号1696、1892

5 [実施例2045] MCP-1レセプター発現細胞へのMCP-1の結合に対する阻害能の測定（[125 I]標識ヒトMCP-1を用いた評価）

1. MCP-1レセプター発現細胞の取得

YAMAGAMI, S. らが取得したMCP-1レセプターcDNA断片 (Biochemical and Biophysical Research Communications 1994, 202, 1156-1162参照)

10 を発現プラスミドpCEP-4 (Invitrogen社製) のNotI部位に連結し、得たプラスミドをLipofectamine試薬 (Gibco-BRL社製) によりヒト腎上皮由来293-EBNA細胞にトランスフェクトし、選択薬剤 (ハイグロマイシン) 存在下で培養後、安定発現株を取得した。レセプターの発現は、 [125 I] 標識ヒトMCP-1の結合性で確認した。

15 2. [125 I] 標識バキュロウィルス発現ヒトMCP-1のMCP-1レセプター発現細胞への結合に対する阻害能の測定

培養シャーレ上のMCP-1レセプター発現細胞をセルスクレーパーではがして 6×10^6 個/mLになるように、アッセイバッファー (D-MEM (Gibco-BRL社製) に0. 1%BSA、25mM HEPESを加え、pH 7. 4に調製したもの) に懸濁し、細胞懸濁液とした。その後の操作は実施例2044と同様に実施した。

本発明の有効成分である環状アミン誘導体の阻害能を測定したところ、本実施例における代表的な化合物の阻害能は、実施例2044において示された阻害能とほぼ同等であった。

25 [実施例2046] 細胞遊走阻害活性の測定

本発明による化合物の細胞遊走阻害活性を調べる目的で、モノサイト遊走因子MCP-1によって引き起こされる細胞遊走の測定をヒト前单球由来白血病細胞THP-1を遊走細胞として用い、Fallらの方法 (J. Immunol. Methods. 1980, 33, 239-247) に準じて以下のように行った。すなわち96穴マイクロケモタキシスチャンバー (Neuroprobe; 登録商標) のチャンバー上室 (200μ L) にはTHP-1細胞を 2×10^6 /mL (RPMI-1640 (Flow Labor

atories社製) + 10% FCSで懸濁したもの)、下室(35 μL)には同液でヒト・リコンビナントMCP-1 (Protech社製)を最終濃度20 ng/mLになるように希釈したものを入れ、両室の間にポリカーボネートフィルター(PVP-free, Neuroprobe; 登録商標)を固定し、37°Cで
5 5%CO₂存在下に2時間インキュベートを行った。

フィルターを取り出し、Diff Quick液(国際試薬社製)にてフィルタ下面に遊走した細胞を固定染色し、次いでプレートリーダー(Molecular Device社製)にて、測定波長550 nmで測定し、3穴の平均値を求めることにより、遊走細胞数の指標とした。このとき、被験化合物を上室にTHP-10 細胞とともに各種濃度にして添加し、細胞遊走阻害活性(阻害度: IC₅₀(μM))を求めた。阻害度は{(上室に被験化合物無添加の場合のMCP-1による遊走細胞数)-(下室にMCP-1無添加の場合の遊走細胞数)}=100%}としてその50%の阻害を示した化合物の濃度をIC₅₀とした。

本発明の有効成分である環状アミン誘導体の阻害能を測定したところ、例えば、
15 下記の化合物のIC₅₀値は0.1 μM以下であった。

IC₅₀値が0.1 μM以下である化合物の例:

化合物番号4、37、298、299、311、312、318、329、461、886、909、1042、1043、1085、1119、1138、1142、1165、1179、1191、1203、1205、1220、1228、
20 1236、1244、1245、1256、1288、1293、1295、1308、1310、1352、1376、1382、1393、1395、1416、1420、1435、1436、1438、1441、1480、1531、1532、1570、1583、1584、1589、1590、1594、1595、1600、1601、1607、1660、1661、1664、1666、
25 1668、1698、1699、1701、1702、1703、1704、1706、1707、1708、1709、1713、1775、1776、1778、1779、1787、1794、1796、1799、1802、1803、1896、1898、1899、1900、1901、1902、1906、1907、1908、1909、1915、1916、1919、1920、1921、
30 2087、2114、2128、2129、2132、2137、2141、2144、2157、2158、2189、2213、2214、2235、2236

、2241、2242、2244、2249、2250、2251

実施例2043、2044、2045、および2046における結果は、本発明の化合物がMIP-1 α および/またはMCP-1などのケモカインのレセプター拮抗剤として、ケモカインの標的細胞への作用を阻害する活性を有することを明確5に示している。

[実施例2047] マウスコラーゲン関節炎に対する抑制効果の検討

マウスコラーゲン関節炎は、Katoらの方法 (Arthritis in mice induced by a single immunization with collagen. Ann. Rheum. Dis., 55, 535-539, 1996) に準じて作製した。

10 1. 方法

ウシ関節由来のタイプIIコラーゲン (コラーゲン技術研修会) を等量のフロイントの完全アジュvant (ICN Immunobiologicals) と混合し、均質なエマルジョンを作製した。エマルジョン作製には、超音波ホモジナイザー (タイテック株式会社) を使用した。エマルジョンをDBA/1マウス (日本チャ15ールス・リバー株式会社) の尾根部皮内にツベルクリン用ガラスシリングおよび27G注射針を用い0.15mg/0.1mL/body投与した。

被験化合物を乳鉢にて0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC、和光純薬工業株式会社) 水溶液に懸濁し、所定の投与液を調整し、エマルジョンを投与した翌日から経口投与した。

20 投与群は、0.5%CMCを投与した群 (以下コントロール群) 、被験化合物の30あるいは100mg/kgを投与した3群である。溶媒あるいは被験化合物は一日一回投与した。各群の動物数は16匹とした。

2. 関節炎の評価

エマルジョン投与後12週間後に、安部の方法 (関節炎モデルにおける免疫療法25。炎症 12, 417-422, 1992) によって関節腫脹の程度を四肢それぞれの指関節について採点した。各肢は、点数0から3の4段階で採点し、最高を12点とした。

3. 滑膜の増殖、関節軟骨の破壊、および軟骨下骨の骨破壊に対する作用

関節炎点数を観察した後、右後肢を採取した。パラフィン包埋後、膝関節部位の30薄切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、滑膜の増殖、関節軟骨の破壊、および軟骨下骨の骨破壊に対する作用を常法により評価した。点数は、各

々の測定項目について点数0から4の5段階で行った。

4. 評価結果

コントロール群に対するカテゴリー型のダネット試験を実施し、p値が0.05以下の場合を有意差があるとした。以下の図表は、平均値±標準偏差(SD)で表示した。化合物番号1583を12週間経口投与した場合の関節炎に対する結果を図1に示す。化合物番号1583を投与した群は、コントロール群に対し有意に関節炎スコアを抑制した。

化合物番号1583の滑膜の増殖、関節軟骨の破壊、および軟骨下骨の骨破壊に対する結果をそれぞれ図2-4に示す。化合物1583は、いずれの評価項目についても有意に抑制した。

[実施例2048] ラットコラーゲン関節炎に対する抑制効果の検討

ラットコラーゲン関節炎は、Trenthamらの方法 (Autoimmunity to type II collagen: an experimental model of arthritis. J. Exp. Med., 146, 857-68(1977))に基づき、これを以下のように改変して作製した。

1. 方法

ウシ関節由来のタイプIIコラーゲン(コラーゲン技術研修会)およびムラミルジペプチド(CHEMICON International社)を、最終濃度が、各々0.08%および0.02%となるようにフロイント不完全アジュバンド(CHEMICON International社)と混合して均質なエマルジョンを作製した。エマルジョンは、4°Cにて、コネクターで結合した2本のガラスシリジ内で、激しく攪拌して調製した。エマルジョンをLewis系雌性ラット(日本チャールス・リバー; 6週齢)の背部内皮に、ツベルクリン用のガラスシリジおよび26G注射針を用いて、1mLを10か所に分けて免疫した。1週後、上記と同様に調製したエマルジョンを、尾根部皮内に0.1mL追加免疫した(ブースト)。

被験化合物を乳鉢にて0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC、和光純薬工業株式会社)水溶液に懸濁し、所定の投与液を調製し、初回のエマルジョン投与日から3週間連日経口投与した。

投与群は、無処置の群(以下インタクト群)、0.5%CMCを投与した群(以下コントロール群)および化合物番号1245の300mg/kgを投与した3群である。溶媒あるいは被験化合物は1日1回投与した。各群の動物数は8匹とした

。

2. 関節炎の評価

後肢の足関節腫脹を、その体積変化を測定することで評価した。ブースト実施日および、その2、5、7、9、12、14日後の計7回にわたって、ラット左右後肢の足蹠容積を、ラット後肢足蹠浮腫容積測定装置（TK-105、UNICON）を用いて測定した。結果は、ブースト実施日の足蹠容積を100%とし、その後の増加率で示した。各群における、すべての左右後肢容積の平均をもって、その群の平均値とした。

3. 評価結果

化合物番号1245を3週間連日経口投与した場合の関節炎に対する結果を図5に示す。図中の値は平均値±S.E.で表示した。コントロール群に対してStudentのt検定あるいはWilcoxon検定を実施し、P値が0.05以下の場合を有意差があるとした。化合物番号1245を投与した群は、ブースト後5、7、9、12、14日後の各タイムポイントにおいて、コントロール群に対し有意（5、7、14日後：P<0.01、9、12日後：P<0.001）に関節腫脹を抑制した。

実施例2047および実施例2048における結果により、本発明の薬剤は、関節炎、慢性関節リウマチ、変形性関節症、外傷性の関節破壊、骨粗鬆症、腫瘍など、軟骨破壊あるいは骨破壊を伴う疾患に対して有効な治療もしくは予防効果を有することが示された。

[実施例2049] WKY-rat馬杉腎炎モデルにおける抑制作用の検討

1. 方法（実験1、2共通）

ラット腎臓皮質のトリプシン消化物をウサギに免疫して得た抗糸球体基底膜血清を4週齢雌のWKYラット（チャールスリバー株式会社）に2.5mL/kg体重の割合で静脈内投与して糸球体腎炎を惹起した。

当該抗血清を投与後、1、4、7、10、14日にラット用代謝ケージ（日本クレア）により各動物の尿を24時間採取し、尿量を尿重量を以て測定し、尿中に含有される蛋白質濃度を尿髓液中蛋白測定キット（トネインTP-II、大塚製薬）を用いて測定して1日あたりの尿中排泄蛋白量を求めた。

また、当該抗血清投与後15日目に実験に供した動物の血清を採取し、血中クレアチニンをクレアチニン測定キット（オートセラCRE、第一化学株式会社）を用

い、日立7070型オートアナライザーにて測定した。

被験化合物は100mg/kg体重を抗糸球体基底膜血清投与日より1日2回(実験1では午前10時前後および午後6時前後、実験2では午前10時前後および午後5時前後)、毎日経口投与した。対照群では投与液溶媒(0.5%カルボキシ5メチルセルロース水溶液)のみを経口投与した。投与容量は10mL/kg体重とした。動物のN数は10とした。

2. 結果と考察

抗糸球体基底膜血清投与後4日目にて各実験群にて尿蛋白が検出され始め、以後14日目まで経時的に尿蛋白量は増加して腎炎が惹起された。化合物番号1583を投与した群では当該抗血清投与後7日目に対照群に比較して26%の尿蛋白量の抑制傾向を認め、同10、14日目では各々51、54%の有意な($p < 0.01$ 、Mann-Whitney U test)尿蛋白量の抑制を認めた(図6)。抗糸球体基底膜血清投与後15日目の血中クレアチニンを測定したところ、化合物1583投与群は対照群に比較して20%の有意な($p < 0.01$ 、Mann-W15hitney U test)減少を認めた(表53)。

従って、化合物1583によりラットの糸球体障害および腎機能増悪が軽減され腎炎が抑制されたことがわかる。

表53 血清クレアチニン抑制効果

| 化合物投与15日目の血清クレアチニン値(mg/dl) | |
|----------------------------|-------------|
| Placebo | 化合物1583 |
| 0.49±0.06 | 0.39±0.03** |

2-2. 実験2

抗糸球体基底膜血清投与後4日目頃より各実験群にて尿蛋白が検出され始め、以後14日目まで経時的に尿蛋白量は増加して腎炎の惹起が確認された。化合物1245を投与した群では当該抗血清投与後4、7、10、14日目に対照群に比較して各々74、85、81、82%の有意な($p < 0.001$ 、Mann-Whitney U test)尿蛋白量の抑制を認めた(図7)。抗糸球体基底膜血清投与後15日目の血中クレアチニンを測定したところ、化合物A投与群は対照群に比較して10%の有意な($p < 0.05$ 、Student's t-test)減少

を認めた（表54）。

従って、化合物1245によりラットの糸球体障害および腎機能増悪が軽減され腎炎が抑制されたことがわかる。

表54 血清クレアチニン抑制効果

化合物1245投与15日目の血清クレアチニン値(mg/dl)

| control | 化合物1245 |
|-----------|------------------------|
| 0.53±0.05 | 0.48±0.04 [‡] |

10 以上の結果より、本発明の化合物が、糸球体腎炎、間質性腎炎、またはネフローゼ症候群などの腎炎もしくは腎症に対して有効な治療もしくは予防効果を有することが示された。

[実施例2050] マウス慢性再発性実験的アレルギー性脳脊髄炎モデルにおける抑制効果の検討

15 1. 方法

Okudaらの報告 (Okuda Y., et al. J. Neuroimmunol. 81, 201-210 (1998)) に記載の方法に準じ、慢性再発性実験的アレルギー性脳脊髄炎動物モデルを作製した。

8週齢雌のS J L / J × P L / J F 1マウス (Jackson Lab.) の
20 腹部に 500 μg の Rabbit myelin basic protein (Sigma) および 500 μg の Mycobacterium tuberculosis H37Ra (Difco) を含んだ不完全アジュバント (Difco) / 生理食塩水 = 1 : 1 (体積比) のエマルジョン 100 μL を皮下注射した。24 時間後、400 ng の Bordetella pertussis toxin (Sigma) を含む 100 μL の生理食塩水を腹腔内投与し、慢性再発性実験的アレルギー性脳脊髄炎の誘導を行った。標本数は 10 とした。

被験化合物を乳鉢にて 0.5% (重量/体積) カルボキシメチルセルロースナトリウム (和光純薬工業株式会社) 水溶液に懸濁し、所定の溶液を調製し、エマルジョンを投与した日から経口投与した。

30 慢性再発性実験的アレルギー性脳脊髄炎の臨床症状は田平らが記載した方法 (『免疫実験操作法』 p. 1178-1181、南江堂 (1995)) を用い、動物各

個体を1日1回観察することにより評価した。すなわち、スコア0=正常；スコア1=尾の緊張低下（l i m p t a i l）；スコア2=軽い歩行異常；スコア3=明らかな後肢脱力；スコア4=後肢対麻痺；スコア5=瀕死または死亡、とした。

2. 結果および考察

5 2-1. 実験1：化合物番号1583の効果

エマルジョン投与後41日までの結果を表55と図8に示す。

症状の推移は各観察日における各実験群の平均値で示した。また、表55における最大症状スコアでは、各動物が観察期間中に示した症状スコアの最大値を当該例の代表値として採用した。統計解析方法は、症状スコアについては対照群に対する10対応のない多群間のノンパラメトリック検定を使用した。その他の計量値については対照群に対する多重比較（Dunnnettの多重比較）を用いた。

対照群に比較して化合物番号1583投与群では100mg/kg体重投与群において発症1回目での発症日遅延傾向（有意差なし）、症状抑制（p<0.05）、発症期間短縮（p<0.05）が認められた。化合物1583の30mg/kg体重投与群では、これらの項目に対する明確な効果が見られないが、用量依存効果の傾向は見られた。尚、図8中、「化合物1」は本発明における化合物番号1ではなく、化合物番号1583の化合物を意味する。

表55

| 実験群 | 対照群 | 化合物番号1583 30 mg/kg 体重 | 化合物1583 100 mg/kg 体重 |
|------------------|------------|--------------------------|-------------------------|
| 発症1回目 | | | |
| 発症日 | 12.6 ± 1.9 | 12.3 ± 1.9 | 13.6 ± 2.0 |
| 最大症状スコア | 3.9 ± 0.6 | 3.5 ± 0.9 | 2.4 ± 1.3* |
| 発症期間 | 8.8 ± 2.5 | 9.8 ± 3.3 | 5.7 ± 3.8* |
| 発症2回目（再発） | | | |
| 発症日 | 26.8 ± 7.5 | 26.3 ± 3.4 | 28.5 ± 4.7* |
| 最大症状スコア | 3.8 ± 0.8 | 3.7 ± 0.6 | 3.0 ± 0.9* |
| 発症期間 | 計算せず | 計算せず | 計算せず |

* : p < 0.05

2-2. 実験2：化合物番号1245の効果

エマルジョン投与後21日までの結果を表56と図9に示す。

症状の推移は各観察日における各実験群の平均値で示した。また、表56における最大症状スコアでは、各動物が観察期間中に示した症状スコアの最大値を当該例の代表値として採用した。統計解析方法は、症状スコアについては対照群に対する30

対応のない2群間のノンパラメトリック検定を使用した。その他の計量値については対照群に対する2群比較 (Student's t-test) を用いた。

対照群に比較して、化合物番号1245の300mg/kg体重投与群では発症日遅延 ($p < 0.05$)、症状抑制傾向（有意差なし）が認められた。

5

表56

| 実験群 | 対照群 | 化合物番号1245 300mg/kg体重 |
|--------------------|----------|-------------------------|
| 発症頻度 (発症動物数/免疫動物数) | 34/39 | 17/19 |
| 発症日 | 11.2±2.0 | 13.2±2.4* |
| 最大症状スコア | 3.0±0.9 | 2.5±1.5 |
| 発症期間 | 5.5±1.7 | 5.4±2.4 |

* $p < 0.05$

以上の結果より、本発明の化合物が、多発性硬化症などの脱髓疾患に対して有効な治療もしくは予防効果を有することが示された。

10 また、実施例2043-2050において示された結果は、本発明の化合物が、ケモカインレセプター拮抗剤として、動脈硬化症、慢性関節リウマチ、乾癬、喘息、潰瘍性大腸炎、腎炎（腎症）、多発性硬化症、肺線維症、心筋症、肝炎、脾臓炎、サルコイドーシス、クローン病、子宮内膜症、うつ血性心不全、ウィルス性髓膜炎、脳梗塞、ニューロパシー、川崎病、敗血症、アレルギー性鼻炎、およびアレルギー性皮膚炎など、MIP-1 α および/またはMCP-1などのケモカインが関与すると考えられる諸疾患の治療薬もしくは予防薬となり得ることを示している。

15

[実施例2051] 錠剤の製造

化合物1583を30mg含有する錠剤を下記処方により製造した。

| | |
|--------------|------|
| 20 化合物1583 | 30mg |
| ラクトース | 87mg |
| デンプン | 30mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 3mg |

[実施例2052] 注射剤の製造

1 mL中に化合物1583の塩酸塩を0.3mg含有する注射用溶液を下記の処方により製造した。

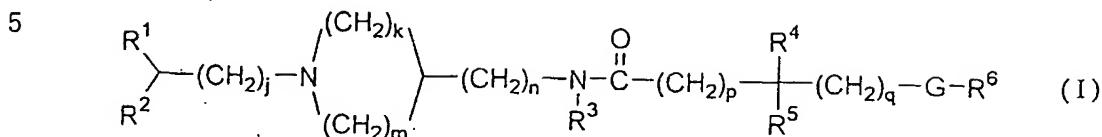
| | |
|--------------|-------|
| 化合物1583（塩酸塩） | 30mg |
| 食塩 | 900mg |
| 5 注射用蒸留水 | 100mL |

産業上の利用可能性

本発明で用いる環状アミン化合物、その薬学的に許容される酸付加体、またはその薬学的に許容されるC₁—C₆アルキル付加体は、ケモカイン受容体拮抗剤として、MIP-1 α および/またはMCP-1などのケモカインの標的細胞に対する作用を抑制する作用を有するので、単球、リンパ球などの白血球の組織への浸潤が疾患の進行、維持に重要な役割を演じている動脈硬化症、慢性関節リウマチ、乾癬、喘息、潰瘍性大腸炎、腎炎（腎症）、多発性硬化症、肺線維症、心筋症、肝炎、脾臓炎、サルコイドーシス、クローン病、子宮内膜症、うつ血性心不全、ウィルス性脳膜炎、脳梗塞、ニューロパシー、川崎病、敗血症、アレルギー性鼻炎、およびアレルギー性皮膚炎などの疾患に対する治療薬および/または予防薬として有用である。

請求の範囲

1. 下記式(I)



[式中、R¹はフェニル基、C₃—C₈シクロアルキル基、またはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／もしくは窒素原子を1—3個有する芳香族複素環基を表し、上記R¹におけるフェニル基または芳香族複素環基はベンゼン環、またはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／もしくは窒素原子を1—3個有する芳香族複素環基と縮合して縮合環を形成してもよく、さらに上記R¹におけるフェニル基、C₃—C₈シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環は、任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₁—C₆アルキル基、C₃—C₈シクロアルキル基、C₂—C₆アルケニル基、C₁—C₆アルコキシ基、C₁—C₆アルキルチオ基、C₃—C₅アルキレン基、C₂—C₄アルキレンオキシ基、C₁—C₃アルキレンジオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルチオ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ベンゾイルアミノ基、C₂—C₇アルカノイル基、C₂—C₇カルコキシカルボニル基、C₂—C₇アルカノイルオキシ基、C₂—C₇アルカノイルアミノ基、C₂—C₇N—アルキルカルバモイル基、C₄—C₉N—シクロアルキルカルバモイル基、C₁—C₆アルキルスルホニル基、C₃—C₈(アルコキシカルボニル)メチル基、N—フェニルカルバモイル基、ピペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、1—ピロリジニルカルボニル基、式：—NH(C=O)O—で表される2価基、式：—NH(C=S)O—で表される2価基、アミノ基、モノ(C₁—C₆アルキル)アミノ基、またはジ(C₁—C₆アルキル)アミノ基で置換されていてもよく、これらのフェニル基、C₃—C₈シクロアルキル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基は、任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、トリフルオロメチル基、C₁—C₆アルキル基、またはC₁—C₆アルコキシ基によってさらに置換されていてもよい。

R²は、水素原子、C₁—C₆アルキル基、C₂—C₇アルコキシカルボニル基、ヒ

ドロキシ基、またはフェニル基を表し、R²におけるC₁—C₆アルキル基またはフェニル基は、任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁—C₆アルキル基、またはC₁—C₆アルコキシ基によって置換されていてもよい。ただし、j=0のときはR²はヒドロキシ基ではない。

5 jは0—2の整数を表す。

kは0—2の整数を表す。

mは2—4の整数を表す。

nは0または1を表す。

R³は、水素原子または（それぞれ同一または異なった任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁—C₆アルキル基、またはC₁—C₆アルコキシ基によって置換されていてもよい1または2個のフェニル基）によって置換されていてもよいC₁—C₆アルキル基を表す。

R⁴およびR⁵は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ基、フェニル基、またはC₁—C₆アルキル基を表し、R⁴およびR⁵におけるC₁—C₆アルキル基は、15 任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、メルカプト基、グアニジノ基、C₃—C₈シクロアルキル基、C₁—C₆アルコキシ基、C₁—C₆アルキルチオ基、（任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁—C₆アルキル基、C₁—C₆アルコキシ基、もしくはベンジルオキシ基によって置換されていてもよいフェニル基）、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンジルオキシカルボニル基、C₂—C₇アルカノイル基、C₂—C₇アルコキシカルボニル基、C₂—C₇アルカノイルオキシ基、C₂—C₇アルカノイルアミノ基、C₂—C₇N—アルキルカルバモイル基、C₁—C₆アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ（C₁—C₆アルキル）アミノ基、ジ（C₁—C₆アルキル）アミノ基、または（ヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／もしくは窒素原子を1—3個有する芳香族複素環基またはそのベンゼン環との縮合により形成される縮合環）により置換されていてもよく、あるいはR⁴およびR⁵は両者一緒になって3—6員環状炭化水素を形成していてもよい。

pは0または1を表す。

qは0または1を表す。

30 Gは、—CO—、—SO₂—、—CO—O—、—NR⁷—CO—、—CO—NR⁷—、—NH—CO—NH—、—NH—CS—NH—、—NR⁷—SO₂—、—SO₂—N

R^7 -、 $-NH-CO-O-$ 、または $-O-CO-NH-$ で表される基を表す。ここで、 R^7 は水素原子または C_1-C_6 アルキル基を表すか、あるいは R^7 は R^5 と一緒に C_2-C_5 アルキレン基を形成してもよい。

R^6 は、フェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルケニル基
 5 ベンジル基、または、ヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／もしくは窒素原子を1-3個有する芳香族複素環基を表し、上記 R^6 におけるフェニル基、ベンジル基、または芳香族複素環基は、ベンゼン環、またはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／もしくは窒素原子を1-3個有する芳香族複素環基と縮合して縮合環を形成してもよく、さらに上記 R^6 におけるフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルケニル基、ベンジル基、芳香族複素環基、または縮合環は、任意個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、チオシアナト基、カルボキシル基、カルバモイル基、トリフルオロメチル基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキルオキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_3 アルキレンジオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルアミノ基、ベンジル基、ベンゾイル基、フェニルスルフィニル基、フェニルスルホニル基、3-フェニルウレイド基、 C_2-C_7 アルカノイル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、 C_2-C_7 アルカノイルオキシ基、 C_2-C_7 アルカノイルアミノ基、 C_2-C_7 N-アルキルカルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、フェニルカルバモイル基、N、N-ジ(C_1-C_6 アルキル)スルファモイル基、アミノ基、モノ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、ベンジルアミノ基、 C_2-C_7 (アルコキシカルボニル)アミノ基、 C_1-C_6 (アルキルスルホニル)アミノ基、またはビス(C_1-C_6 アルキルスルホニル)アミノ基により置換されていてもよく、これらのフェニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_3-C_8 シクロアルケニル基、ベンジル基、芳香族複素環基、または縮合環の置換基は、任意個のハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、トリフルオロメチル基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、モノ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、またはジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基によってさらに置換されていてもよい。]
 30 で表される化合物、その薬学的に許容される酸付加体、またはその薬学的に許容される C_1-C_6 アルキル付加体を有効成分とする、ケモカインもしくはケモカインレ

セプターが関与する疾患の治療薬もしくは予防薬。

2. 疾患が軟骨破壊または骨破壊を伴う疾患である請求の範囲第1項記載の治療薬もしくは予防薬。

5

3. 軟骨破壊または骨破壊を伴う疾患が、関節炎、慢性関節リウマチ、変形性関節症、外傷、骨粗鬆症、または腫瘍である請求の範囲第2項記載の治療薬もしくは予防薬。

10 4. 疾患が慢性関節リウマチである請求の範囲第1項記載の治療薬もしくは予防薬。

5. 疾患が、腎炎もしくは腎症である請求の範囲第1項記載の治療薬もしくは予防薬。

15

6. 疾患が、糸球体腎炎、間質性腎炎、またはネフローゼ症候群である請求の範囲第5項記載の治療薬もしくは予防薬。

20

7. 疾患が、脱髓疾患である請求の範囲第1項記載の治療薬もしくは予防薬。

20

8. 疾患が、多発性硬化症である請求の範囲第7項記載の治療薬もしくは予防薬。

9. ケモカインがMIP-1 α もしくはMCP-1である請求の範囲第1項記載の治療薬もしくは予防薬。

25

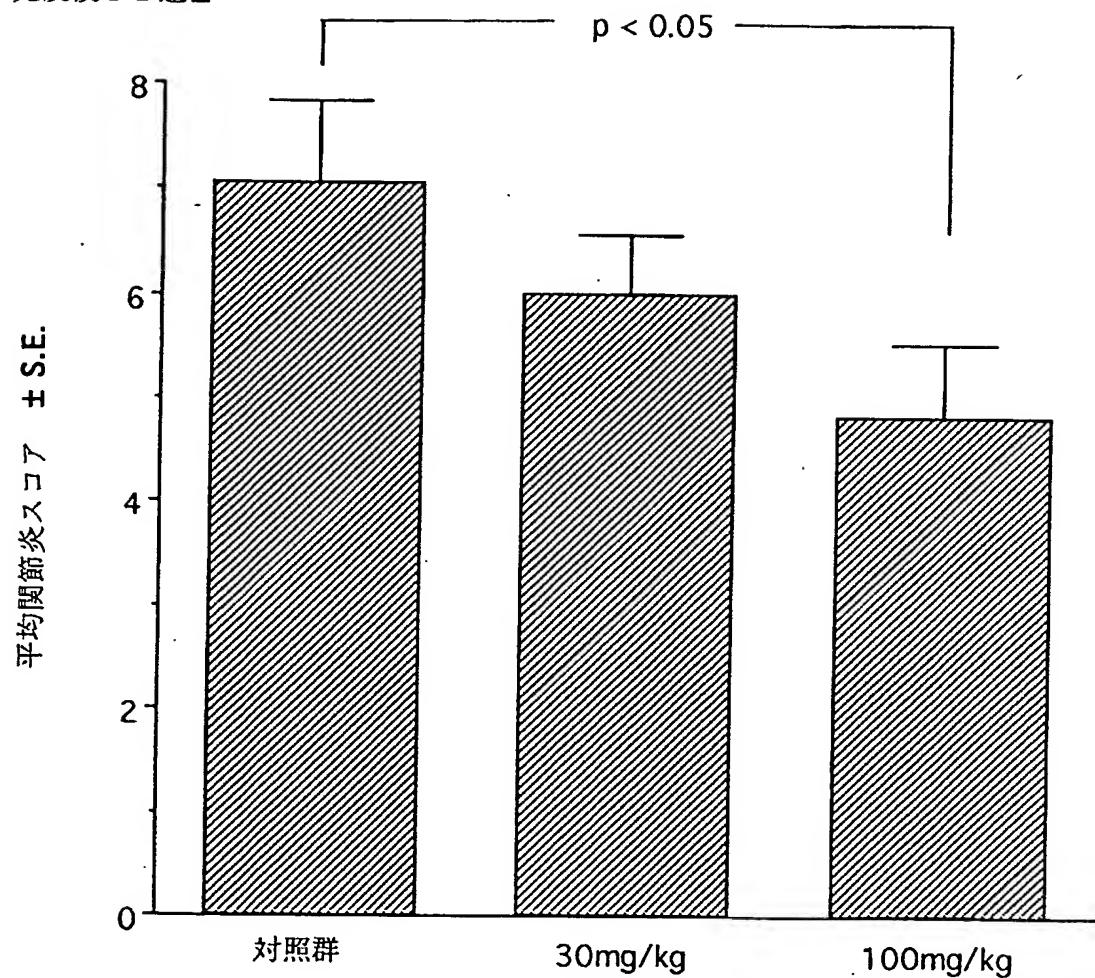
10. ケモカインレセプターがCCR1もしくはCCR2である請求の範囲第1項記載の治療薬もしくは予防薬。

11. 上記式(I)で表される化合物、その薬学的に許容される酸付加体、またはその薬学的に許容されるC₁-C₆アルキル付加体を有効成分とする医薬組成物。

30

図 1

免疫後 12 週目



2 / 8

図 2

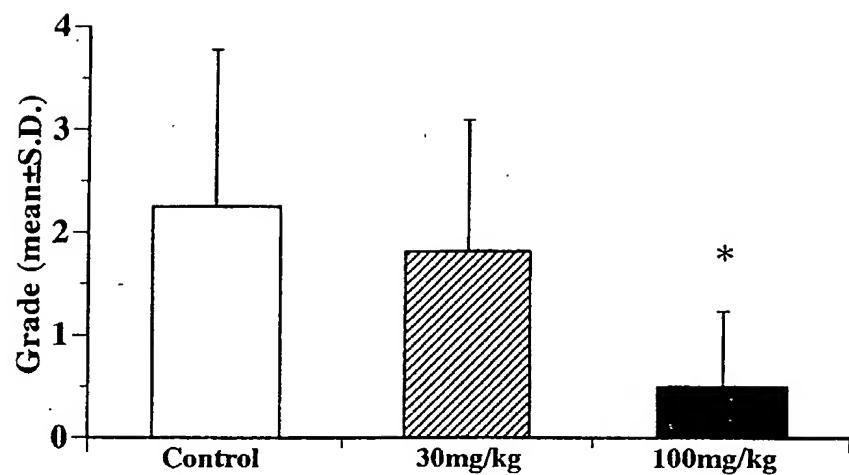
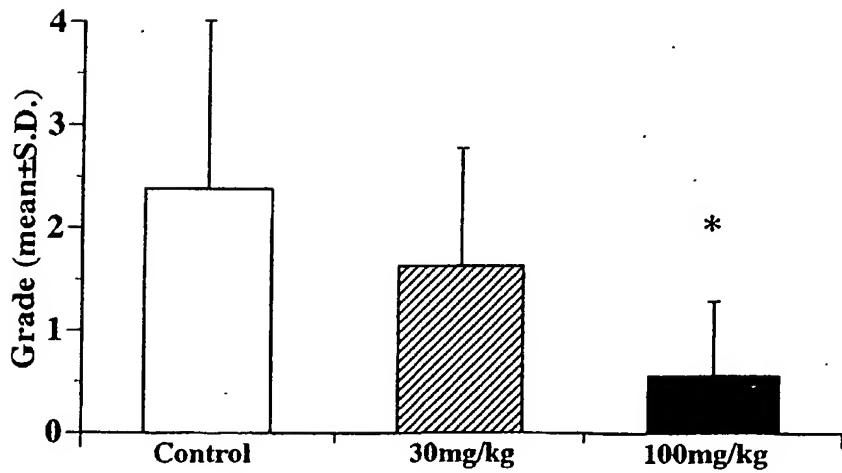
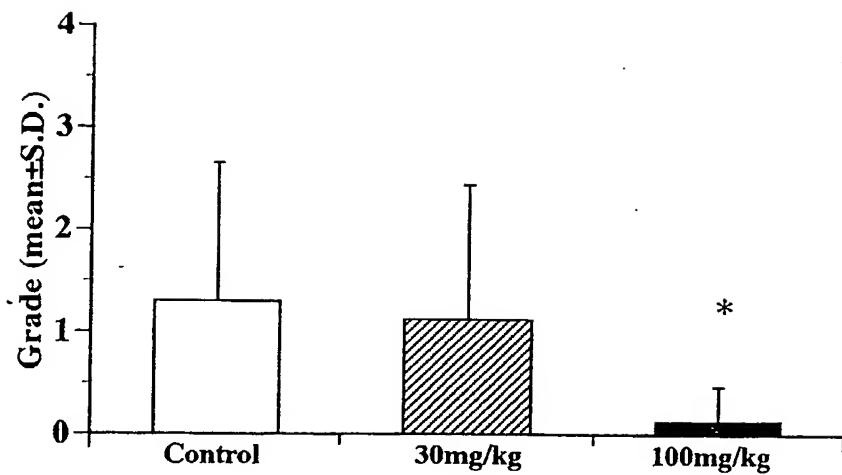


図 3



3 / 8

図 4



4 / 8

(図5)

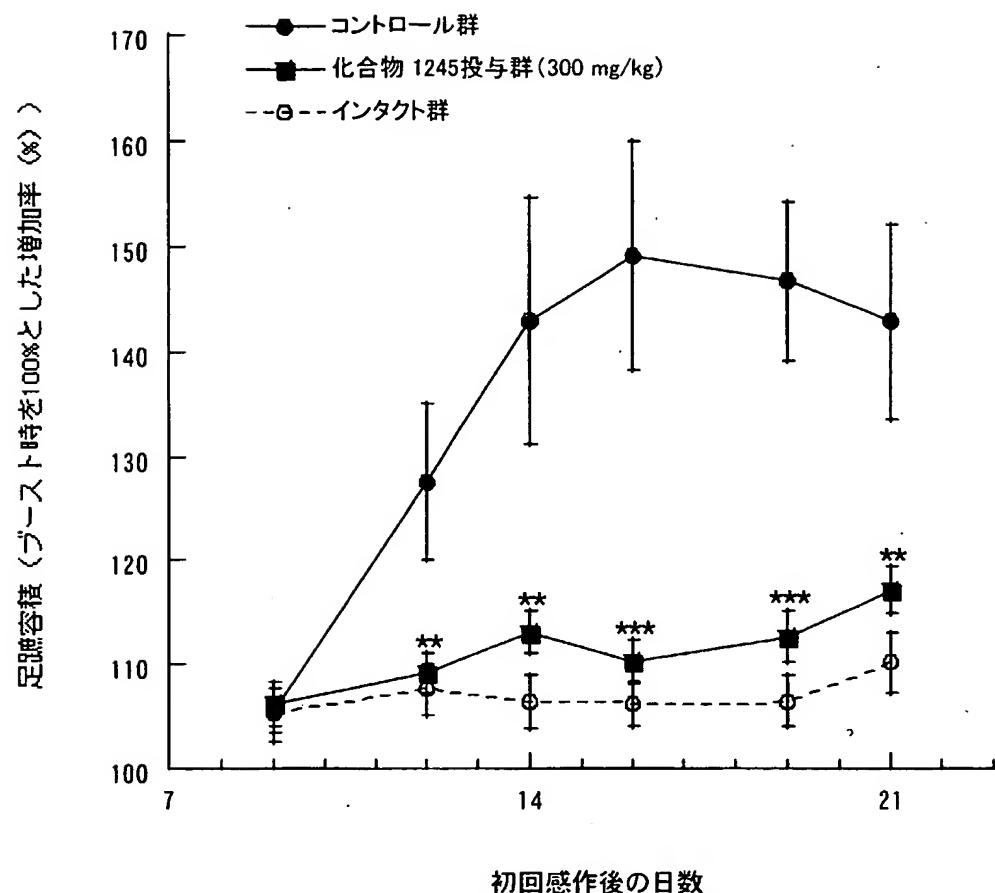
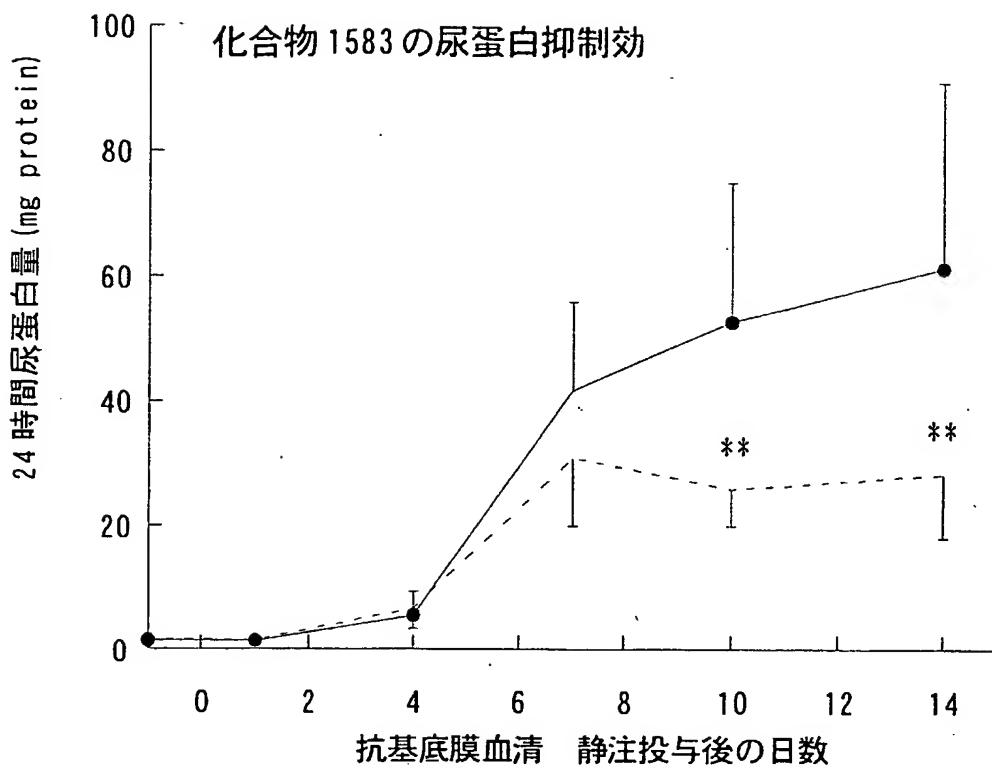
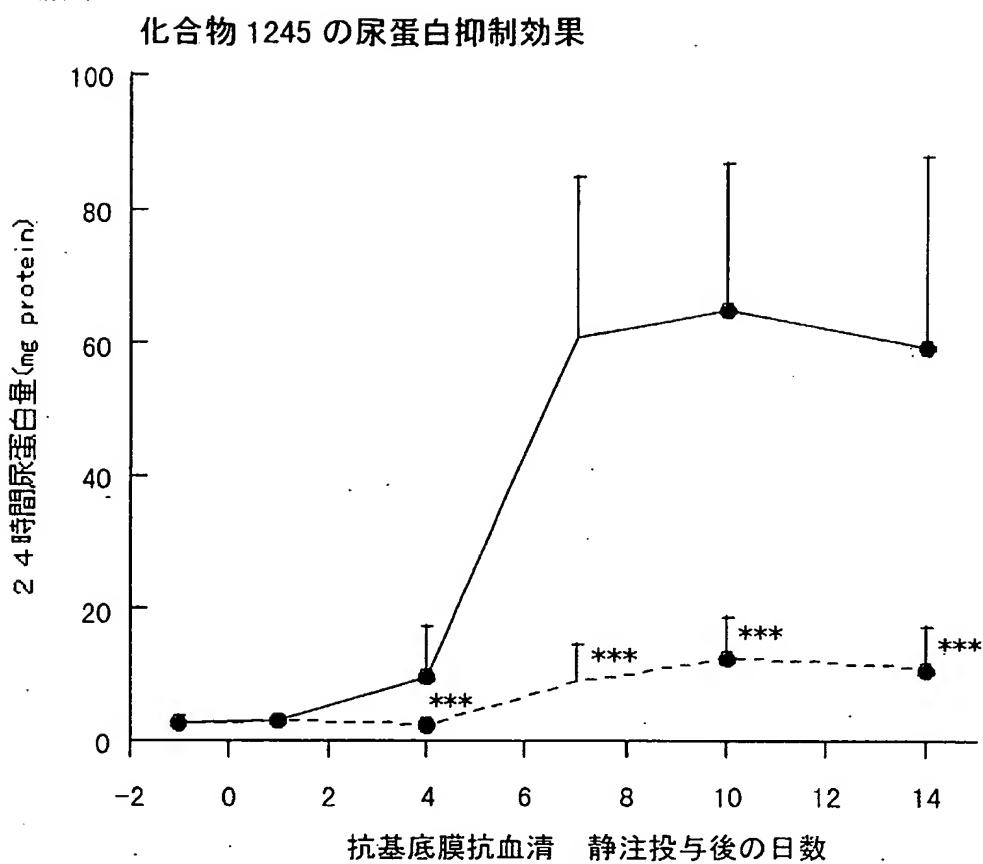


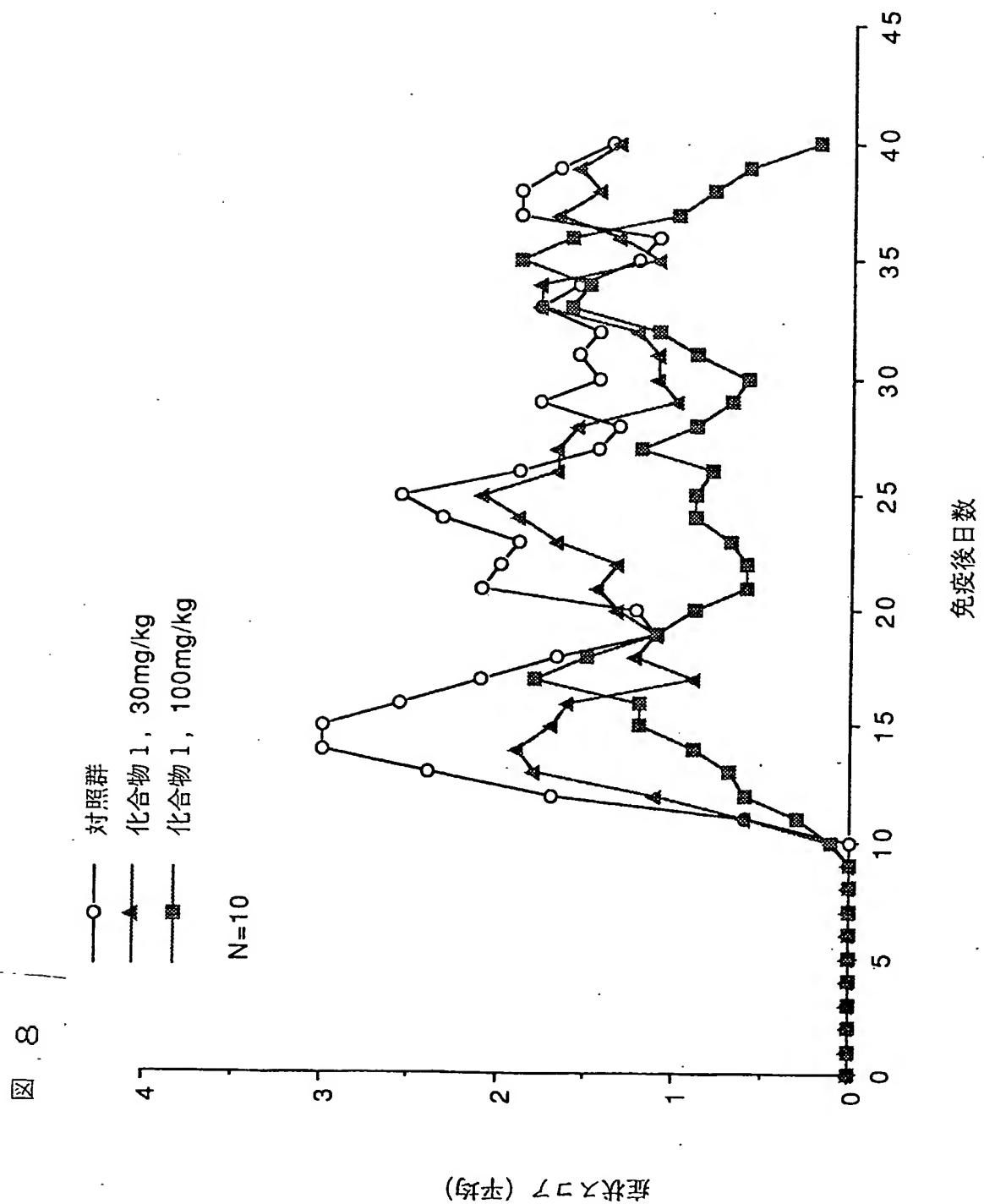
図 6

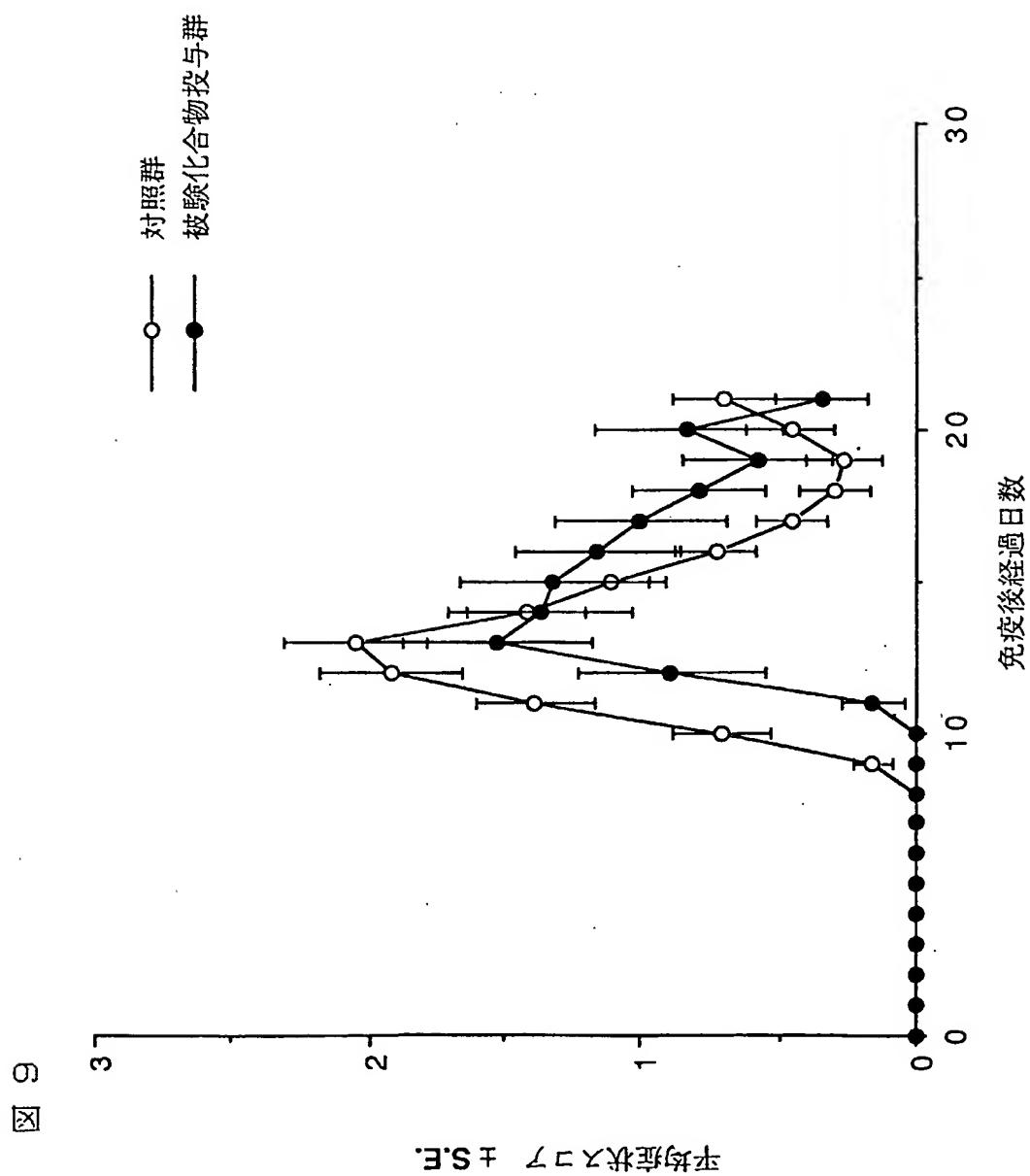


6 / 8

図 7







INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03203

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1⁷ A61K31/40, 422, 4439, 404, 4545, 4525, 4535, 454, 427, 433, 4245, 4155, 5377, 4709, 506, 4184, 4178, 423, 4192, 445, 429, 55, A61P43/00, 29/00, 9/00, 37/00, 25/00, 11/00 // C07D207/14, 33, 34, 405/06, 12, 14, 401/06, 12, 14, 409/06, 12, 14, 403/06, 12, 14, 413/14, 417/06, 211/34, 60, 62, 513/04, 223/02
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1⁷ A61K31/40, 422, 4439, 404, 4545, 4525, 4535, 454, 427, 433, 4245, 4155, 5377, 4709, 506, 4184, 4178, 423, 4192, 445, 429, 55, A61P43/00, 29/00, 9/00, 37/00, 25/00, 11/00 // C07D207/14, 33, 34, 405/06, 12, 14, 401/06, 12, 14, 409/06, 12, 14, 403/06, 12, 14, 413/14, 417/06, 211/34, 60, 62, 513/04, 223/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X A | Khalid, M. et al., "N,N'-disubstituted L-isoglutamines as novel cancer chemotherapeutic agents", Drugs Exp. Clin. Res., Vol.13, Suppl.1, pp.57-60 (1987) | 1-3, 9-11 4-8 |
| X A | WO, 98/50534, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 12 November, 1998 (12.11.98) & EP, 991753, A1 & AU, 9872885, A & ZA, 9803843, A & NO, 9905433, A | 1-3, 9-11 4-8 |
| X A | EP, 217286, A1 (OKAMOTO, SHOSUKE), 08 April, 1987 (08.04.87), compounds No. 42 & JP, 63-022061, A & US, 4895842, A & CA, 1297633, A & AU, 6305186, A | 11 1-10 |
| PX | WO, 99/25686, A1 (TEIJIN LIMITED), 27 May, 1999 (27.05.99) & AU, 9913741, A | 1-11 |
| PX | WO, 00/31032, A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG), 02 June, 2000 (02.06.00), & DE, 19955794, A | 1-11 |

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| "A" | Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "T" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "E" | earlier document but published on or after the international filing date | "X" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "L" | document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" | document member of the same patent family |
| "P" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |

Date of the actual completion of the international search
09 August, 2000 (09.08.00)

Date of mailing of the international search report
22 August, 2000 (22.08.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03203

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| | & GB, 2343893, A & FR, 2786185, A | |

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/03203

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K31/40, 422, 4439, 404, 4545, 4525, 4535, 454, 427, 433, 4245, 4155, 5377, 4709, 506, 4184, 4178, 423, 4192, 445, 429, 55, A61P43/00, 29/00, 9/00, 37/00, 25/00, 11/00 // C07D207/14, 33, 34, 405/06, 12, 14, 401/06, 12, 14, 409/06, 12, 14, 403/06, 12, 14, 413/14, 417/06, 211/34, 60, 62, 513/04, 223/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K31/40, 422, 4439, 404, 4545, 4525, 4535, 454, 427, 433, 4245, 4155, 5377, 4709, 506, 4184, 4178, 423, 4192, 445, 429, 55, A61P43/00, 29/00, 9/00, 37/00, 25/00, 11/00 // C07D207/14, 33, 34, 405/06, 12, 14, 401/06, 12, 14, 409/06, 12, 14, 403/06, 12, 14, 413/14, 417/06, 211/34, 60, 62, 513/04, 223/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY(STN), CA(STN), CAOLD(STN), CAPLUS(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリーエ | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X A | Khalid, M. et al., "N,N'-disubstituted L-isoglutamines as novel cancer chemotherapeutic agents", Drugs Exp. Clin. Res., Vol. 13, Suppl. 1, p. 57-60 (1987) | 1-3, 9-11 4-8 |
| X A | WO, 98/50534, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 12. 11月. 1998(12. 11. 98) &EP, 991753, A1 &AU, 9872885, A &ZA, 9803843, A &NO, 9905433, A | 1-3, 9-11 4-8 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

| | |
|---|---|
| 国際調査を完了した日 09. 08. 00 | 国際調査報告の発送日 22.08.00 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官(権限のある職員) 榎本 佳予子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 4P 9638 |

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/03203

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | 関連する 請求の範囲の番号 |
|---------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | |
| X | EP, 217286, A1 (OKAMOTO, SHOSUKE) 8.4月. 1987 (08. 04. 87) | 11 |
| A | 化合物N0. 42参照 &JP, 63-022061, A &US, 4895842, A &CA, 1297633, A &AU, 6305186, A | 1-10 |
| PX | WO, 99/25686, A1 (TEIJIN LIMITED) 27.5月. 1999 (27. 05. 99) &AU, 9913741, A | 1-11 |
| PX | WO, 00/31032, A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2.6月. 2000 (02. 06. 00) &DE19955794, A &GB, 2343893, A &FR, 2786185, A | 1-11 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)